

Hémorragie du postpartum

Dr Marie-Pierre Bonnet^{1,2,3}, M.D. Ph.D., Dr Agnès Le Gouez⁴, M.D.

¹ *Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Cochin, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.*

² *:NSERM U1153, Equipe EPOPé, Recherche en Epidémiologie Obstétricale Périnatale et Pédiatrique, Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité, Paris, France.*

³ *DHU Risques et grossesse, Paris, France.*

⁴ *Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Antoine Béclère, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 157 rue de la porte de Trivaux 92140 Clamart, France.*

Auteur correspondant : Dr Marie-Pierre Bonnet, M.D., Ph.D.

Email : marie-pierre.bonnet@aphp.fr

Déclarations de conflits d'intérêts : le docteur Le Gouez déclare un conflit d'intérêt avec le laboratoire LFB. Le docteur Bonnet n'a aucun conflit d'intérêt.

Points Essentiels

- L'hémorragie du postpartum (HPP) est la complication maternelle la plus fréquente de l'accouchement, avec une incidence comprise entre 5 et 10% des accouchements en France.
- L'HPP représente la première cause de mortalité et de morbidité maternelle sévère en France.
- Les facteurs de risque de l'HPP sont bien identifiés mais peu prédictifs car présents uniquement chez la moitié des femmes qui présentent une HPP.
- Des recommandations françaises multidisciplinaires sur la prise en charge de l'HPP ont été publiées en 2004 et réactualisées en 2014.
- La prise en charge de la coagulopathie dans l'HPP repose sur des preuves de faible niveau, et sur une littérature principalement issue des contextes hémorragiques du polytraumatisé et de la chirurgie programmée.
- Le taux de fibrinogène plasmatique et son évolution sont des éléments de surveillance primordiaux au cours de la prise en charge des HPP.
- La prise en charge multidisciplinaire et interprofessionnelle repose sur un protocole écrit, validé localement, et tracé sur une feuille de surveillance spécifique. Un chariot mobile regroupant tout le matériel nécessaire dans ce contexte peut améliorer cette prise en charge.
- L'entraînement des équipes, notamment par la simulation haute fidélité en laboratoire ou in situ, en améliorant les performances d'équipe, pourrait permettre d'optimiser la prise en charge des patientes.
- Un débriefing des cas les plus sévères permet d'identifier les facteurs qui ont pu contribuer à l'aggravation du tableau, en particulier humains et surtout organisationnels.

Introduction

L'hémorragie du postpartum (HPP) est définie par des pertes sanguines supérieures à 500mL au moment de l'accouchement et dans les 24h qui suivent, quelle que soit la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne) [1]. Il s'agit d'une complication fréquente de l'accouchement, avec une incidence évaluée autour de 5 % des accouchements lorsque la mesure des pertes sanguines est imprécise, et de 10 % lorsque celles-ci sont mesurées par une méthode spécifique (sac collecteur, pesée des compresses ou marqueurs biologiques) [2]. L'incidence de l'HPP sévère, définie par des pertes sanguines supérieures ou égales à 1000mL, se situe autour de 2 % [2]. Les causes de l'HPP sont multiples et peuvent être associées. La plus fréquente est l'atonie utérine, suivie par ordre décroissant de la rétention placentaire, les plaies du tractus génital, les anomalies d'insertion placentaire et les troubles de l'hémostase constitutionnels ou acquis [2]. L'HPP reste toujours la principale cause de mortalité maternelle dans le monde et en particulier en France, même si le ratio de mortalité maternelle a significativement baissé ces dernières années pour atteindre 1,2/100000 naissances vivantes en 2010-2012 [3]. Ce ratio de mortalité maternelle en France par hémorragie reste supérieur à celui rapporté au Royaume Uni [4]. L'HPP constitue également une cause majeure de morbidité maternelle sévère. En effet, l'HPP peut être responsable de complications maternelles sévères secondaires à l'état de choc hémorragique, telles que des dysfonctions d'organes. Des complications liées à la prise en charge, notamment secondaires à la transfusion, aux traitements chirurgicaux invasifs (hystérectomie ou sutures utérines) ou à l'hospitalisation en réanimation peuvent être également observées. Des séquelles psychologiques à long terme ont également été mises en évidence dans une proportion non négligeable de femmes, ainsi que chez les conjoints [5-7]. Dans cette conférence d'actualisation, nous développerons certains aspects de la prise en charge multidisciplinaire de l'HPP, qui s'appuient principalement sur les Recommandations pour la Pratique Clinique publiées en France en 2004, réactualisées en 2014 [1]. Il est primordial de préciser que ces recommandations reposent majoritairement sur des études de faibles niveaux de preuves, du fait des difficultés de réalisation d'essais randomisés en particulier dans ce contexte d'urgence parfois vitale.

1. Marqueurs prédicteurs de la gravité de l'HPP

L'identification des femmes à risque est un élément important de la prévention de l'HPP sévère. Elle permet en particulier une adaptation de l'organisation des soins et des ressources humaines et matérielles dans ce contexte. Elle constitue la première recommandation émise sur l'hémorragie obstétricale par le consortium américain sur la sécurité maternelle et publiée en 2015 (*National Partnership for maternal safety: Consensus bundle on obstetric hemorrhage*) [8]. Les facteurs de risque de l'HPP sont essentiellement ceux de l'atonie utérine : l'âge maternel, la multiparité, la grossesse multiple, l'induction et l'augmentation du travail par l'utilisation d'ocytociques, la chorioamniotite et un travail rapide ou inversement prolongé. L'antécédent d'HPP constitue un facteur de risque prédominant d'HPP, avec un risque de récurrence multiplié par trois [9]. La césarienne représente également un facteur de risque d'HPP classiquement décrit, en particulier lorsqu'elle est réalisée en urgence et après échec de déclenchement [10, 11]. Cependant, dans la moitié des cas d'HPP, aucun facteur de risque n'est retrouvé, témoignant de la faible prédictibilité de cette complication.

Des facteurs d'aggravation de l'HPP ont également été identifiés, tels que la primiparité, l'antécédent d'HPP, l'antécédent de césarienne, le déclenchement, un travail prolongé et l'épisiotomie [12]. Une étude récente réalisée en Californie a exploré les facteurs de risque d'HPP sévère en dissociant la césarienne avant travail et la césarienne en cours de travail [13]. Seules deux caractéristiques constituaient des facteurs de risque communs aux deux types de césariennes : l'anesthésie générale et la grossesse multiple. Les profils de facteurs de risque d'HPP sévère étaient donc différents en fonction du type de césarienne. Connaître ces différences peut être important pour planifier les ressources et les interventions chez des femmes à haut risque accouchant par césarienne en dehors ou en cours de travail.

Concernant les marqueurs biologiques, le taux plasmatique de fibrinogène mesuré avant travail n'est pas associé à la survenue d'une HPP [14]. Cependant, le taux de fibrinogène plasmatique mesuré au moment du diagnostic d'HPP est indépendamment associé à la sévérité de l'HPP, avec un odd ratio d'autant plus élevé que cette concentration est basse [15]. Gayat et al. ont également retrouvé qu'un taux de fibrinogène plasmatique $<2\text{g/L}$ observé chez une femme présentant une HPP sévère était un des 5 facteurs prédictifs de recours à une procédure invasive [16]. Le taux de fibrinogène plasmatique et son évolution au cours de la prise en charge sont donc des éléments de surveillance primordiaux au cours de la prise en charge des HPP.

Une étude française en population a exploré également l'association entre la qualité de la prise en charge initiale de l'HPP et la survenue d'une HPP sévère [12]. Les auteurs retrouvaient qu'un retard dans la prise en charge initiale, et en particulier de l'appel au renfort obstétrical et anesthésique, était un facteur de risque d'HPP sévère, et ce d'autant plus que ce délai augmentait. Il est ainsi indispensable pour les soignants concernés de parfaitement connaître et maîtriser la prise en charge de l'HPP, la qualité des soins influençant directement le pronostic de ces femmes. Pour les anesthésistes-réanimateurs, la maîtrise de la stratégie transfusionnelle est un élément fondamental de la prise en charge de l'HPP sévère.

2. Protocoles transfusionnels et algorithmes des traitements de la coagulopathie selon la gravité de l'HPP (Figure 1)

2.1. Produits sanguins labiles

Les recommandations actuelles sur la prise en charge transfusionnelle de l'HPP sont principalement fondées sur des études réalisées chez les patients polytraumatisés. Dans cette population, plusieurs études de cohorte ont rapporté un taux de mortalité plus faible chez les patients recevant une transfusion en concentrés globulaires (CGR) et en plasma frais congelé (PFC) dans un ratio de 1:1 dans le contexte de la transfusion massive (≥ 10 CGR) [17-20]. Cette stratégie transfusionnelle, appelée *damage control resuscitation*, consiste en l'administration précoce de facteurs de la coagulation et dans des quantités équivalentes à l'apport en CGR. L'objectif est de compenser les pertes sanguines, tout en prévenant l'apparition d'une coagulopathie par hémodilution et consommation. Cependant, les résultats des études réalisées en traumatologie sont à interpréter avec prudence. La plupart de ces études sont rétrospectives. Un biais de survie peut par conséquent expliquer la mortalité plus faible observée chez les patients transfusés précocement en PFC [21]. En effet, les patients les plus sévères décèdent très précocement et n'ont souvent pas eu le temps d'être transfusés en PFC. Le bénéfice d'une transfusion avec un ratio PFC :CGR de 1:1 n'est plus aussi évident dans les études prospectives : dans une récente étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique, Holcomb et al. observent que la transfusion précoce et massive avec un ratio PFC :CGR élevé est associée à une baisse significative de la mortalité au cours des 24 premières heures chez les patients qui recevaient au moins 3 CGR, mais pas à J30 [22]. La même équipe a également réalisé un essai randomisé contrôlé pragmatique comparant chez

680 patients polytraumatisés sévères nécessitant une transfusion massive, l'administration précoce de PFC, plaquettes et CGR dans un ratio 1:1:1 à l'administration des mêmes produits dans un ratio 1:1:2 (*the Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios PROPPR* study [23]). La mortalité à 24 heures et à J30 n'était pas différente entre les 2 groupes. Cependant la mortalité dans les 24 premières heures par choc hémorragique était significativement abaissée chez les patients du groupe 1:1:1. Enfin, rappelons que l'utilisation de PFC est associée à un risque augmenté de complications à type de défaillance multi viscérale, détresse respiratoire aigue et infections, corrélé à la quantité de PFC administré [24]. Pour toutes ces raisons, le ratio optimal PFC :CGR reste encore indéterminé. Les dernières recommandations européennes sur la prise en charge de la coagulopathie chez le polytraumatisé proposent d'administrer précocement des PFC chez les patients qui présentent un saignement massif, et suggèrent l'utilisation d'un ratio 1:2 en cas d'administration supplémentaire de PFC. L'administration de PFC en l'absence de saignement significatif n'est pas recommandée [25].

L'extrapolation de ces résultats au contexte de l'hémorragie non traumatique n'est pas forcément évidente. Une étude monocentrique rétrospective, incluant 865 patients transfusés massivement en dehors du contexte traumatique, ne met pas en évidence de bénéfice en terme de survie chez les patients ayant reçu une transfusion dans un ratio PFC :CGR élevé [26]. Du fait de la coagulopathie observée dans les HPP sévères, plusieurs experts ont proposé d'étendre les recommandations sur la transfusion chez le polytraumatisé aux femmes présentant des HPP sévères nécessitant une transfusion massive, sans preuve disponible dans la littérature dans le contexte obstétrical [27]. Les recommandations françaises de 2014 proposent d'initier la transfusion par 3 CGR, puis d'associer des PFC au delà. Une transfusion plus précoce de PFC en fonction de l'étiologie de l'HPP est laissée à l'appréciation du clinicien (accord professionnel).

Afin de diminuer les délais d'obtention de produits sanguins labiles et de simplifier la procédure, plusieurs équipes ont mis en place avec succès et en collaboration avec la banque du sang locale, des protocoles de transfusion massive comprenant la délivrance et l'administration des packs transfusionnels de plusieurs produits sanguins (par exemple 6CGR, 4PFC, 1CPA, de manière proportionnée à la composition du sang total), le monitoring précoce et répété de l'hémostase (en particulier par thromboélastographie ou thromboélastométrie) et l'utilisation d'algorithme interventionnel en fonction des résultats observés [28-30]. L'application de ces packs transfusionnels est associée à des délais

transfusionnels plus courts et à des coûts plus faibles par rapport à la prise en charge conventionnelle [31].

Les seules recommandations fortes qui existent concernant la transfusion dans le contexte de l'HPP sont la transfusion la plus précoce possible en CGR en cas d'HPP massive. Dans ce contexte, du sang de type O négatif doit être immédiatement disponible dans toute maternité. Il est donc recommandé qu'en l'absence de banque du sang sur place au sein de l'institution, les maternités doivent disposer de leur propre dépôt de produits sanguins [32]. Finalement, au-delà du ratio transfusionnel, il semble que ce soit surtout la précocité de la prise en charge de la coagulopathie qui soit décisive pour le pronostic maternel. L'administration de produits sanguins labiles comporte ses propres complications et l'utilisation de produits procoagulants est de plus en plus préconisée dans la prise en charge de l'HPP.

2.2. Fibrinogène concentré (FC)

Le fibrinogène joue un rôle essentiel dans la formation du clou plaquettaire et le maintien de l'hémostase. Dans le contexte d'une hémorragie significative, ce facteur est le premier à diminuer [33]. Par ailleurs certaines causes d'HPP telles que l'hématome rétroplacentaire, le placenta praevia, ou les plaies du tractus génital se caractérisent par une fibrinogénolyse précoce et intense.

Comme nous l'avons déjà rappelé, plusieurs études ont retrouvé une association entre un taux de fibrinogène plasmatique bas et la sévérité de l'HPP. Ces résultats ont très probablement contribué à une utilisation de plus en plus fréquente de FC dans l'HPP. Or, ils ne font que suggérer que l'apport précoce de fibrinogène pourrait améliorer le pronostic des femmes présentant une hémorragie avec coagulopathie, mais ne le prouvent en aucun cas.

La littérature sur le bénéfice de l'administration de FC dans le contexte hémorragique, quelle qu'en soit l'origine, est limitée. En dehors du contexte obstétrical, l'efficacité de l'apport de FC a été prouvé dans les déficits congénitaux en fibrinogène [34]. Une dizaine d'essais prospectifs randomisés ont exploré le bénéfice potentiel de l'administration de FC en chirurgie hémorragique, principalement cardio-vasculaire programmée, en terme de besoins transfusionnels et de correction des troubles de la coagulation évalués par des explorations hémostatiques classiques ou par thromboélastographie. Les résultats suggèrent une diminution des pertes sanguines et une épargne transfusionnelle mais pas de baisse de la morbidité et de

la mortalité [35-37]. Chez le patient traumatisé grave, les résultats d'une revue systématique, regroupant uniquement des études observationnelles de la littérature et réalisée en 2014, suggéraient une réduction des besoins transfusionnels en cas d'administration de FC [38]. Depuis, un essai randomisé en double aveugle comparant l'administration de FC au PFC chez les patients polytraumatisés présentant une coagulopathie a été arrêté précocément devant les résultats très en faveur du FC : les patients du groupe PFC présentaient une proportion élevée de patients nécessitant un traitement de sauvetage par rapport à ceux du groupe FC (respectivement 23 [52%] vs 2 [4%]; $p < 0.0001$) et un besoin significativement augmenté de transfusion massive (3 [30%] dans le groupe PFC vs 6 [12%] dans le groupe FC; $p = 0.042$).

Les preuves de l'efficacité du FC dans le contexte de l'HPP sont plus limitées. Des études rétrospectives publiées sur le sujet retrouvaient une augmentation significative des taux plasmatiques de fibrinogène chez les femmes traitées par FC. Mais, en l'absence de groupe contrôle, l'efficacité de ce traitement ne pouvait être explorée [39]. La seule étude observationnelle contrôlée est une étude avant-après incluant 77 HPP sévères et qui comparait rétrospectivement les issues maternelles entre 20 femmes qui avaient reçu du FC et 14 femmes traitées par cryoprécipités [40]. Dans cette étude, les auteurs ne retrouvaient aucune différence significative en matière de pertes sanguines, d'épargne transfusionnelle ou de nécessité de traitement chirurgical invasif. Un seul essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle, incluant au total 245 femmes présentant une HPP a été réalisé [41]. Cette étude danoise n'a pas mis en évidence de différence concernant l'incidence de la transfusion et le volume de pertes sanguines entre l'administration précoce, quel que soit le taux de fibrinogène plasmatique, de 2g de FC ou d'un placebo. La limite majeure de cette étude tient au fait que la population était en réalité constituée d'HPP peu sévères, à très faible risque de coagulopathie, puisque seules 5 femmes au total présentaient une hypofibrinogénémie $< 2\text{g/L}$ à l'inclusion. Cet essai n'étudie donc pas l'efficacité du FC tel qu'il est utilisé actuellement, c'est à dire en cas d'HPPS avec des pertes sanguines importantes (en général $\geq 1500\text{mL}$) et avec un risque de coagulopathie, nécessitant le plus souvent des gestes d'hémostase invasifs associés à l'administration de produits transfusionnels.

Les dernières recommandations européennes et françaises sur la prise en charge de la coagulopathie dans l'hémorragie sévère, et en particulier chez le traumatisé grave et dans l'HPP, ont inclus ces stratégies [25, 42], de même que les dernières recommandations françaises sur la prise en charge de l'HPP revues en 2014 [1]. Cependant, ces recommandations sont de faible grade, car même si le FC apparaît comme un traitement

prometteur, il n'y a pas de preuve formelle de son efficacité en termes d'amélioration du pronostic maternel dans l'HPP sévère.

Enfin, le risque thromboembolique associé à l'utilisation de FC n'a pas été exploré dans le contexte de l'HPP. Ainsi, des preuves plus solides sont nécessaires avant de pouvoir recommander formellement l'utilisation du FC dans la prise en charge de l'HPP sévère.

2.3. Acide tranexamique (AT)

L'efficacité de l'AT dans le traitement des hémorragies est bien établie dans de nombreux types de chirurgies programmées, en terme de réduction des pertes sanguines et du recours à la transfusion. La méta-analyse de Ker et al. a montré que l'administration d'AT lors d'une intervention chirurgicale programmée ou réalisée en urgence permettait de réduire significativement d'un tiers la probabilité de transfusion sanguine, sans augmentation significative du risque d'évènements thromboemboliques ou de la mortalité [43]. Face à des preuves provenant d'études et de méta-analyses de qualité, l'utilisation prophylactique ou curative de l'AT sur le saignement peropératoire est actuellement recommandée en routine dans de nombreux types de chirurgies, telles que la chirurgie cardiaque, vasculaire, orthopédique, hépatique ou urologique, ou encore dans la prise en charge des hémorragies digestives hautes.

Dans le contexte du patient polytraumatisé, suite à la publication de l'étude randomisée contrôlée contre placebo CRASH-2, montrant que l'administration précoce d'AT versus placebo était associée à une réduction significative de la mortalité globale dans les 4 semaines suivant le traumatisme et de la mortalité induite par hémorragie, de nombreuses recommandations internationales européennes (*Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma and the European Society of Anesthesiology*) et nationales, en particulier françaises, ont été émises préconisant l'administration précoce d'AT chez les patients polytraumatisés afin de réduire la mortalité (recommandation de niveau 1A), ainsi que l'administration préventive d'AT lors d'une chirurgie à haut risque hémorragique [42, 44]. La dose recommandée est de 25mg/kg/j. Dans le contexte gynécologique, l'utilisation d'AT en cas de ménométrorragies fonctionnelles est également recommandée (grade A).

Dans le domaine de l'obstétrique, l'utilisation de l'AT a principalement été étudiée dans le cadre d'une administration prophylactique dans le contexte de la césarienne programmée. Une méta-analyse de ces études retrouvait une diminution significative des pertes sanguines lors d'un traitement prophylactique par AT après accouchement par voie basse ou par césarienne (différence moyenne pondérée -140,29 ml ; IC 95% -189,64 à -90,93 ml; $p < 0.00001$) ref 23 SABBAGH. Néanmoins, la plupart de ces essais randomisés ont de nombreux défauts méthodologiques [45] : les critères utilisés pour diagnostiquer l'HPP varient de manière importante entre les essais, la plupart de ces essais ont été réalisés en ouvert, enfin ces essais ont une puissance insuffisante pour évaluer l'effet de l'AT sur la survenue de complications maternelles. Ainsi, les données disponibles actuellement sur l'efficacité d'un traitement prophylactique par AT dans la césarienne programmée sont de qualité trop faible pour pouvoir recommander l'utilisation de l'AT dans cette indication [45].

Dans le contexte de l'accouchement voie basse, deux études seulement ont évalué l'efficacité préventive de l'administration d'AT sur les saignements postpartum. Elles retrouvent une diminution significative des saignements chez les femmes traitées par AT par rapport au groupe contrôle mais elles sont de puissance trop limitée pour détecter des effets indésirables et ne montrent pas de différence en terme de besoins transfusionnels [46, 47].

Concernant l'efficacité de l'AT dans la prise en charge de l'HPP après un accouchement voie basse, très peu de données sont disponibles dans la littérature. Une étude multicentrique randomisée française (« EXADELI ») incluant 144 parturientes présentant des pertes sanguines >800mL dans les 2h suivant la délivrance après un accouchement voie basse comparait les femmes recevant 4g d'AT sur une heure, puis une perfusion continue de 1g/heure d'AT pendant 6 heures au groupe contrôle [48]. Une réduction significative du volume des pertes sanguines mesurées dans les 6h suivant l'inclusion des femmes était observée dans le groupe AT (médiane 173mL (IQR 59-377) versus contrôle (221mL (IQR 105-564), $p = 0,04$), ainsi qu'une diminution significative de la durée de l'HPP. La quantité de produits sanguins transfusés était plus faible et la progression vers une HPP sévère était moins fréquente dans le groupe AT en comparaison au groupe contrôle. Cependant, des effets secondaires à type de nausées-vomissements et de troubles visuels étaient rapportés chez les femmes traitées par AT. Cet essai se distingue des autres par les fortes doses d'AT administrées. Aucun événement secondaire rénal n'a été retrouvé dans cette étude. Cependant, une recrudescence de cas de nécrose corticale rénale a été observée dans le contexte des HPP sévères dans le Nord de la France depuis la fin des années 2000 (2 cas entre 1988 et 2008 et

18 cas entre 2009 et 2013). Ces 18 cas ont fait l'objet d'une étude rétrospective descriptive par Frimat et coll. publiée en 2016 [49]. Dans cette série, toutes les femmes incluses ont présenté une HPP sévère pour laquelle elles ont reçu de l'AT, avec une dose de charge comprise entre 1 et 4g, suivie pour 16 sur 18 femmes par une perfusion d'entretien de 0,5 à 1g/h en moyenne pendant 5h. Aucune de ces femmes n'a récupéré complètement sa fonction rénale antérieure et 7 étaient atteintes d'une insuffisance rénale terminale. Suite à cette publication, le Club Anesthésie-Réanimation en Obstétrique (CARO) a émis, en septembre 2013, une alerte et recommande de limiter la dose totale d'AT à 2g, et préconise des précautions particulières chez les femmes présentant des facteurs de risque tels qu'un sepsis, un HELLP syndrome et une oligo-anurie.

En 2017 a été publié l'essai WOMAN, essai randomisé multicentrique international en double aveugle réalisé dans 193 hôpitaux et 21 pays, incluant 20060 parturientes qui présentaient une HPP après AVB ou césarienne de 2010 à 2016 [50]. Le critère de jugement principal était initialement un critère composite incluant le décès maternel et l'hystérectomie dans les 42 jours suivant l'HPP, puis finalement uniquement le décès maternel car rapidement les auteurs ont observé que la décision d'hystérectomie était le plus souvent contemporaine de la randomisation et donc non influencée par l'intervention étudiée. Les femmes recevaient 1g d'AT ou un placebo après diagnostic de l'HPP répété une fois en cas de persistance du saignement. Une réduction significative du taux de décès par hémorragie était observée dans le groupe AT par rapport au groupe placebo (1,5% versus 1,9%, RR 0,81, IC 95% 0,65-1,00 ; $p = 0,045$), en particulier chez les femmes qui recevaient l'AT dans les 3 heures suivant la naissance. Les taux d'hystérectomie étaient comparables dans les 2 groupes. Toutefois la fréquence des laparotomies indiquées pour contrôler le saignement était inférieure dans le groupe AT par rapport au groupe placebo. Il n'avait pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant l'incidence d'évènements thromboemboliques, ni la survenue d'insuffisance rénale. Malgré des différences dans le contexte de prise en charge global de l'HPP dans l'essai WOMAN par rapport à la France, cet essai de qualité et de forte puissance, apporte des arguments avec un haut niveau de preuve sur l'intérêt de l'AT dans le traitement curatif de l'HPP.

2.4. Monitoring délocalisé de la coagulation

La thromboélastographie (TEG®) ou thromboélastométrie (ROTEM®) sont des techniques qui permettent d'avoir une évaluation de la coagulation en une dizaine de minutes au lit du patient. Dans une récente étude avant après, une diminution significative des besoins transfusionnels était observée dans le contexte de l'HPP sévère après l'introduction de l'administration de fibrinogène concentré guidée par ROTEM® [51]. Inversement, cette technique pourrait permettre également de traiter plus précocement la coagulopathie des femmes présentant des HPP sévères du fait de la rapidité des résultats (10 min). Actuellement nous ne disposons pas d'étude randomisée en obstétrique montrant que cette stratégie diminue les besoins transfusionnels et améliore les issues maternelles, cependant des essais randomisés de petite taille réalisés dans le contexte de la chirurgie cardiovasculaire rapportent des résultats favorables [52, 53]. Pour l'instant l'usage de ces techniques restent limités à quelques maternités en France et ne peuvent être recommandées en routine.

3. Prise en charge obstétricale par utérotoniques et/ou hémostase chirurgicale ou radiologique chronométrée

Nous reprendrons ici les points principaux des recommandations pour la pratique clinique 2014 du CNGOF et de la SFAR [1, 54]. Si l'HPP survient avant la délivrance, le premier geste obstétrical à réaliser est une délivrance artificielle, tandis qu'une révision utérine sera réalisée si le placenta est expulsé. Ce geste, associé à l'administration d'une antibioprofylaxie, est suivi d'un massage utérin et de l'injection de 5 à 10 UI d'oxytocine par voie intraveineuse lente, suivie d'une perfusion d'entretien de 5 à 10 UI/h pendant 2 heures. Dans la grande majorité des cas (80%), ces premiers gestes permettent d'arrêter le saignement. Dans les situations à risque ou si l'HPP persiste après les premiers gestes endo-utérins, la filière génitale doit être examinée sous valves. Pour les gestes endo-utérins comme pour la révision sous valves de la filière génitale, une analgésie efficace est indispensable, à la fois pour garantir le confort maternel mais également pour permettre la réalisation correcte de ces procédures.

Si l'hémorragie persiste au-delà de 15 à 30 minutes après cette prise en charge initiale, l'administration d'un autre utérotonique est recommandée : il s'agit de la sulprostone

(prostaglandine E2, Nalador®), administrée par voie intraveineuse lente continue à la seringue électrique. L'importance de la rapidité de mise en place de ce traitement a été démontrée dans deux études françaises qui montrent une évolution plus fréquente vers la sévérité en cas d'absence ou de retard à l'administration de sulprostone [55, 56]. Le protocole habituel consiste en l'administration d'une ampoule de 500 µg de sulprostone perfusée sur une heure, poursuivie par une dose de 500 µg, sur 5 heures maximum. L'arrêt de la perfusion de sulprostone peut être envisagée après la dose de charge de la première heure en cas d'arrêt du saignement, mais la surveillance doit être prolongée. L'efficacité de cette prostaglandine doit être évaluée régulièrement. Le saignement doit être contrôlé après 30 minutes maximum d'administration. Dans le cas inverse, des mesures supplémentaires de contrôle de l'hémorragie doivent être engagées.

L'utilisation d'un ballon intra-utérin est une pratique réalisée de plus en plus fréquemment en France, malgré l'absence de preuve formelle en faveur de son efficacité dans ce contexte [57, 58]. En effet, la technique est facile à maîtriser, rapide à mettre en œuvre, peu invasive, peu onéreuse, préserve la fertilité et son taux de succès semble être d'environ 80%, surtout en cas d'atonie utérine, même si l'on manque d'essais randomisés [13, 59, 60]. Une série rétrospective française comparant le pronostic des femmes présentant une HPP entre deux réseaux périnataux, l'un ayant introduit le tamponnement utérin dans leurs pratiques et l'autre non, rapporte une diminution significative de la réalisation de procédures invasives associée à l'introduction du ballon chez les femmes ayant accouché voie basse, mais pas après césarienne [61]. Il semblerait que cette technique soit moins efficace dans les HPP massives [62]. Le ballon est inséré, sans anesthésie et sous couvert d'une antibioprophylaxie, dans la cavité utérine, puis gonflé avec du sérum salé idéalement sous contrôle échographique, jusqu'à l'arrêt des saignements ou pour un volume maximal de 500mL. Son mécanisme d'action passe par l'effet de la pression hydrostatique sur les artères utérines et par le déclenchement d'une contracture utérine [60, 63]. La place de cette technique dans l'algorithme de prise en charge reste à définir, avant, simultanément ou en cas d'échec des prostaglandines. Une rétention placentaire et/ou des lésions de la filière génitale doit être éliminée avant la mise en place du ballon. Après 12 à 24h de pose, le ballon est ensuite dégonflé progressivement et retiré. Cette attitude est maintenant recommandée par les sociétés savantes allemande et britannique [3, 13]. Cette démarche ne doit cependant pas retarder si nécessaire la mise en œuvre de techniques invasives (chirurgie ou embolisation) si nécessaire.

La mise en place d'un ballon de tamponnement peut aussi présenter un intérêt pour diminuer le saignement actif le temps d'un transport nécessaire chez une patiente stable par exemple vers un plateau d'embolisation. Jusqu'à présent, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable ni de complications à long terme avec ces techniques de tamponnement intra-utérins [13].

En cas de persistance de l'hémorragie après administration de sulprostone, et/ou de ballon de tamponnement, le choix de l'embolisation ou de l'intervention chirurgicale dépendra du contexte (en cours de césarienne, après césarienne ou après un accouchement voie basse), de la facilité de l'accès à la radiologie interventionnelle, et de la stabilité hémodynamique de la femme. L'embolisation est indiquée préférentiellement en cas d'atonie utérine résistante aux utérotoniques, en particulier après un accouchement par voie basse, en cas d'hémorragie cervico-utérine, de thrombus vaginal ou de déchirure cervico-vaginale suturée ou non accessible à un geste chirurgical. Elle reste possible après échec des ligatures artérielles ou après une hystérectomie. Elle impose cependant une stabilité hémodynamique et une réanimation efficace de la patiente pour permettre son transport. Son taux de succès dans la littérature est de 70 à 100% en fonction des séries, parfois au prix de complications sévères dans 5 % des cas [64, 65]. La prise en charge chirurgicale conservatrice consiste à réaliser une ligature vasculaire (ligature bilatérale des artères utérines ou ligature bilatérale des artères hypogastriques), ou une technique de compression ou de plicature utérine (type B-Lynch). Les taux de succès retrouvés dans la littérature sont d'environ 60% pour chacune de ces techniques sans qu'aucune n'ait fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres [66]. Il est possible d'associer successivement les deux chirurgies conservatrices mais cette stratégie doit être choisie après réflexion et concertation entre gynécologues-obstétriciens et anesthésistes-réanimateurs, afin de ne pas retarder la réalisation d'une hystérectomie d'hémostase si nécessaire [67]. Les techniques de chirurgie conservatrice sont privilégiées par rapport à l'embolisation lorsque l'HPP résistante à la sulprostone est objectivée en cours de césarienne au bloc opératoire ou en cas d'instabilité hémodynamique [68]. En postopératoire de césarienne, une tachycardie persistante et/ou hypotension artérielle et/ou des malaises sans saignement extériorisés doivent faire évoquer un hémopéritoine. Un bilan sanguin avec un Hémocue®, ainsi que d'une échographie abdominale à la recherche d'un hémopéritoine devront être réalisés sans délai. La présence d'un hémopéritoine postopératoire associé à une instabilité hémodynamique post-césarienne est une indication à une reprise chirurgicale. En cas de persistance du saignement après hystérectomie d'hémostase, il peut être envisagé de

réaliser une embolisation des vaisseaux pelviens en radiologie interventionnelle et/ou un packing chirurgical qui sera laissé en place environ 24 h [69].

En cas d'hémorragie sévère d'emblée, les délais de prise en charge doivent être raccourcis voire des étapes supprimées pour arriver plus rapidement à un traitement radical parfois ; des ressources humaines additionnelles doivent être rapidement être mobilisées en conséquence.

4. Algorithmes décisionnels spécifiques de prise en charge des anomalies d'insertion placentaire.

Les anomalies de placentation sont des anomalies d'adhésion du placenta sur la paroi utérine ; elles incluent les placentas accreta (envahissement de la séreuse), increta (envahissement du myomètre) et percreta (envahissement au delà du myomètre), définis en fonction du degré d'invasion du myomètre utérin. Elles s'accompagnent le plus souvent d'une implantation anormalement basse du placenta, le placenta prævia, qui concerne près d'une grossesse sur 200 à travers le monde [70]. Leur incidence est en augmentation du fait de l'augmentation de la réalisation de césariennes [71]. De ce fait, ces anomalies de placentation relèvent principalement d'un accouchement par césarienne et sont une des causes principales d'hystérectomie d'hémostase et de transfusion massive [72]. Leur prise en charge fait l'objet d'un chapitre dédié dans les dernières recommandations sur l'hémorragie du post-partum [68]. Ces femmes doivent être orientées en antepartum vers un centre spécialisé disposant d'une banque du sang sur place et dotée de grandes quantités de produits sanguins labiles, d'un plateau technique comprenant de la radiologie interventionnelle et une réanimation maternelle [73]. Le diagnostic anténatal est donc un élément majeur de la prise en charge [74]. La prise en charge des anomalies d'insertion placentaire est multidisciplinaire et concerne des gynécologues-obstétriciens, des anesthésistes réanimateurs, des radiologues, des pédiatres, des hématologues, et parfois des chirurgiens vasculaires. Une coordination et une excellente communication entre ses différentes composantes est indispensable. Idéalement, une réunion multidisciplinaire pré-partum avec tous les acteurs précédemment cités est recommandée, dont l'objectif est la mise en place d'une stratégie globale. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'attitude consensuelle. La césarienne-hystérectomie en un temps est préconisée par certaines sociétés savantes, dont le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [4]. Elle paraît licite en première intention lorsqu'il n'y a plus de désir de grossesse ultérieur et que le

placenta ne semble pas percreta. La place d'autres mesures complémentaires, telles que la pose de sondes urétérales, la pose de ballonnets iliaques primitifs ou internes et l'embolisation préventive, ne repose sur aucune donnée de la littérature. La tendance actuelle dans les centres expérimentés en France consiste, en particulier en cas de placenta percreta, à la mise en place de sondes urétérales et à préférer un traitement conservateur où le placenta est laissé en place. Ce traitement conservateur fait l'objet de guidelines internationales obstétricales très récentes [75]. Il faut néanmoins souligner le risque de complications hémorragiques et infectieuses associés à cette stratégie conservatrice [1, 76]. Sentilhes et al. ont décrit la prise en charge et les issues maternelles dans une série nationale multicentrique de 167 femmes avec un placenta accreta traité de manière conservatrice. Le taux d'hystérectomie secondaire était de 22%, et celui de morbidité maternelle sévère de 6% [77]. Une série française monocentrique de 156 femmes prise en charge à la maternité Port Royal, rapportait un taux d'hystérectomie plus élevé dans le contexte des placentas percreta par rapport aux placentas accreta (84% vs 24%), même si le choix de traitement conservateur était décidé en anténatal plus souvent en cas de placenta percreta (100%) qu'accreta (41%) [78]. La prise en charge de l'HPP, lorsqu'elle survient dans ce contexte, ne diffère pas des recommandations habituelles. Cependant, compte tenu du risque élevé de transfusion massive, celle-ci doit être anticipée. Les patientes doivent bénéficier d'un monitoring hémodynamique permanent, avec mise en place d'un cathéter artériel en radial. La mise en réserve à la banque du sang de quantités importantes de CG compatibilisés, de PFC et de plaquettes permet d'en accélérer la délivrance [79]. L'installation très rapide de troubles de la coagulation conduit souvent à l'administration très précoce de facteurs de coagulation qu'elle qu'en soit la forme (PFC ou fibrinogène concentré) si possible guidé par thromboélastométrie ou thromboélastographie [80]. Tous les moyens de transfusion rapide (réchauffeurs et accélérateurs de perfusion) doivent être disponibles et préparés avant même le début de l'intervention. Les techniques de récupération, de centrifugation, de lavage et filtration du sang type « Cellsaver » ont été utilisées dans ce contexte sans complication rapportée ; la prise en charge d'anomalies de la placentation en constitue la meilleure indication dans le contexte obstétrical (avec la césarienne de mère présentant un groupe sanguin rare), sous réserve d'être utilisées par des équipes expérimentées, et que sa mise en œuvre ne retarde pas les mesures usuelles de réanimation.

5. Procédures organisationnelles et de formation permettant d'optimiser la prise en charge de l'HPP.

Les éléments fondamentaux de la prise en charge multidisciplinaire de l'HPP ont été identifiés dans un document proposé aux Etats Unis et regroupés sous le terme « *Consensus bundle on obstetric hemorrhage* ». Ce consensus comporte 4 volets avec au total 13 composants clefs : le fait d'être prêt (« *readiness* »), la reconnaissance et la prévention (« *recognition and prevention* »), la réponse (« *Response* ») et le compte rendu et l'apprentissage (« *reporting and system learning* ») [81]. La prise en charge de l'HPP repose sur un travail en équipe et une collaboration multidisciplinaire qui imposent un appel simultané et précoce de l'ensemble des acteurs de la salle de naissance au moment du diagnostic d'HPP pour une prise en charge immédiate. Une étude française en population rapportait qu'un retard de dix minutes à l'appel du gynécologue et de l'anesthésiste au diagnostic d'HPP était associé de manière significative à un risque augmenté d'évolution vers une HPP sévère, dans le contexte des femmes présentant une HPP après un accouchement voie basse [12]. L'utilisation d'un protocole spécifique pour la prise en charge de l'HPP, écrit et mis au point par les équipes de manière multidisciplinaire et connu de tous, permet d'optimiser et de coordonner les différents intervenants. Il est reconnu que ces protocoles écrits, comme les aides cognitives de situation de crise, épargnent du temps précieux et accélèrent la prise en charge, évitent les omissions, le stress et les conflits, apportent une base pour un travail en équipe multidisciplinaire, simultané, coordonné et efficace [82]. Ces protocoles doivent s'appuyer sur les recommandations nationales et en même temps être adaptés localement au fonctionnement de la structure de soin. Leur usage dans ce contexte permettrait d'augmenter la sécurité du patient et de diminuer le nombre de produits sanguins administrés [83]. Idéalement, une feuille de surveillance dédiée à la prise en charge de l'HPP et qui comporte des éléments de prise en charge spécifiques à cette pathologie, ainsi que des numéros de téléphone indispensables ou encore des rappels sur l'algorithme de traitement, complète la rédaction et la diffusion du protocole. Enfin de manière pratique, l'utilisation d'un chariot de soins regroupant tout le matériel et les documents nécessaires à la prise en charge de l'HPP et qui en facilite donc l'accès et l'usage est recommandée.

Le Comité National sur la Mortalité Maternelle (CNMM) a pu mettre en évidence un défaut de surveillance des patientes dans les suites de césariennes ou en service d'hospitalisation dans la survenue de décès maternels par hémorragie. C'est également le cas au Royaume Uni

où le comité recommande l'emploi de grilles d'évaluations simples et de critères objectifs, par exemple l'*obstetric early warning score* [84] comme aide diagnostique et pour un appel à l'aide précoce. Le diagnostic d'HPP après césarienne se fait le plus souvent en salle de surveillance post-interventionnelle, le personnel paramédical doit donc absolument être formé à la surveillance du globe utérin et des saignements.

Une équipe a décrit l'intérêt de marquer des « pauses » (« time out »), durant la prise en charge des patientes enceintes afin de reprendre en équipe les facteurs de risque d'HPP. Ces « pauses » sont conseillées à 34 SA, à l'entrée en salle de naissance et à la fin de la première phase du travail [85]. Elles pourraient permettre de mettre en évidence les nombreux facteurs de risque qui peuvent émerger au cours du travail et les faire connaître à l'ensemble de l'équipe prenant en charge la patiente.

Cette notion de travail en équipe est très importante et est rappelée dans toutes les recommandations nationales et internationales [3, 86]. L'HPP est ainsi un modèle de travail interprofessionnel, avec ses règles propres [87]. Plusieurs pays ont d'ailleurs produit des référentiels sur l'interprofessionnalité qui ont pour but de guider le développement de ce concept [88]. La bonne communication entre les deux équipes d'anesthésie et d'obstétrique qui travaillent en parallèle chacune dans son domaine de compétence, est la clef de voûte d'une prise en charge efficace de l'HPP et du pronostic. C'est probablement l'élément sur lequel toutes les équipes, mêmes les plus entraînées, doivent travailler. L'enseignement par la simulation haute-fidélité est un moyen intéressant d'acquérir ce type de compétences non techniques dites de CRM (*crisis resource management*) et de perfectionner le travail en équipe [89]. Ces formations sont d'ailleurs obligatoires dans toutes les maternités au Royaume-Uni. La recherche s'intéresse d'ailleurs au bénéfice clinique pour les patientes de ces formations en simulation. Une étude rétrospective en deux phases a mis en évidence un bénéfice à la simulation interprofessionnelle à la prise en charge de l'HPP en termes de diminution de l'administration de produits sanguins aux patientes de salle de naissance [90]. Par ailleurs, les compétences techniques peuvent être enseignées en simulation, que se soit en basse ou haute fidélité. Cette méthode d'enseignement est particulièrement adaptée à la maîtrise de cette situation stressante, peu propice à l'enseignement structuré en conditions réelles.

Enfin, les débriefings multidisciplinaires rétrospectifs des cas d'HPP sévères (*near-misses*) sont également recommandés car ils permettent de mettre en évidence d'éventuelles

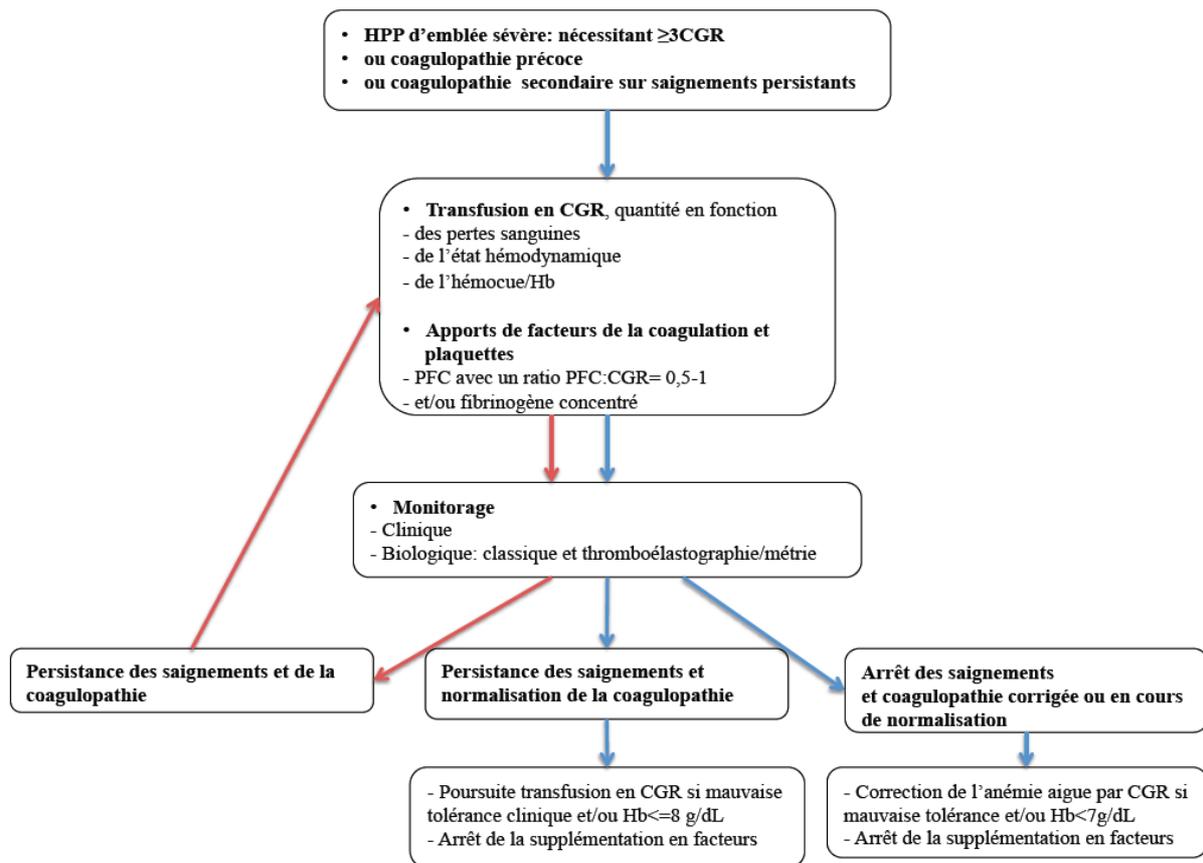
insuffisances de prise en charge dans une institution donnée et de progresser sur la gestion des HPP [91]. Dans une étude par questionnaire auprès de 450 sage-femmes, le fait de réaliser régulièrement des revues de morbi-mortalité (RMM) dans le service apparaissait comme facteur diminuant le nombre d'erreurs dans la prise en charge de l'HPP par les sage-femmes [49].

Lorsque les patientes sont interrogées sur ce qui de leur point de vue fait défaut dans la prise en charge de l'HPP, il est immédiatement mentionné le manque d'information reçue (par elle et par leur conjoint) avant, pendant et après l'HPP [92]. Une consultation dédiée de suivi pourrait être développée, d'autant plus que des syndromes de stress post-traumatiques sont de plus en plus décrits et concernent à la fois les patientes mais aussi leurs conjoints [93].

Conclusion

L'HPP constitue une complication fréquente et potentiellement grave de l'accouchement et dont la prise en charge doit être totalement maîtrisée par tous les intervenants multidisciplinaires. La stratégie de prise en charge de l'HPP sévère, que ce soit la transfusion ou les procédures obstétricales, ne repose pas sur des preuves fortes transfusionnelle du fait de la difficulté à réaliser des essais randomisés dans le contexte de l'HPP qui s'aggrave. Au delà des composantes de cette prise en charge, la rapidité de leur mise en œuvre semble primordiale, favorisée par l'utilisation de protocoles écrits locaux et diffusés et par l'entraînement et la communication entre les équipes.

Figure 1 : algorithme de prise en charge transfusionnelle



Références

- [1] Sentilhes L, Goffinet F, Vayssiere C. [Post-partum hemorrhage: Guidelines for clinical practice - Method and organization]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2014 Dec;43(10):933-5.
- [2] Deneux-Tharoux C, Bonnet MP, Tort J. [Epidemiology of post-partum haemorrhage.]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2014 Nov 6;43(10):936-50.
- [3] Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM), 2010-2012. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017. 230 p. 2017.
- [4] Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eight report of the confidential enquiry into maternal death in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;119.
- [5] Sentilhes L, Maillard F, Brun S, Madar H, Merlot B, Goffinet F, et al. Risk factors for chronic post-traumatic stress disorder development one year after vaginal delivery: a prospective, observational study. *Sci Rep*. 2017 Aug 18;7(1):8724.
- [6] Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jun;90(6):615-20.
- [7] Michelet D, Ricbourg A, Gosme C, Rossignol M, Schurando P, Barranger E, et al. Emergency hysterectomy for life-threatening postpartum haemorrhage: Risk factors and psychological impact. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*. 2015 Dec;43(12):773-9.
- [8] Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2015 Jul;126(1):155-62.
- [9] Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Sep;98(3):237-43.
- [10] Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009 Sep;201(3):273 e1-9.
- [11] Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010 May 1;110(5):1368-73.

- [12] Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, Deneux-Tharaux C. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Jan;117(1):21-31.
- [13] Butwick AJ, Ramachandran B, Hegde P, Riley ET, El-Sayed YY, Nelson LM. Risk Factors for Severe Postpartum Hemorrhage After Cesarean Delivery: Case-Control Studies. *Anesth Analg*. 2017 Aug;125(2):523-32.
- [14] Karlsson O, Jeppsson A, Thornemo M, Lafrenz H, Radstrom M, Hellgren M. Fibrinogen plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study. *British journal of anaesthesia*. 2015 Jul;115(1):99-104.
- [15] Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *British journal of anaesthesia*. 2012 Jun;108(6):984-9.
- [16] Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive care medicine*. 2011 Nov;37(11):1816-25.
- [17] Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB, Blackburne LH, Wade CE, Lefering R, et al. The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox sanguinis*. 2011 Jul;101(1):44-54.
- [18] Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *The Journal of trauma*. 2007 Oct;63(4):805-13.
- [19] Holcomb JB. Damage control resuscitation. *The Journal of trauma*. 2007 Jun;62(6 Suppl):S36-7.
- [20] Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Simanski C, Wutzler S, Bouillon B. Changes in transfusion practice in multiple injury between 1993 and 2006: a retrospective analysis on 5389 patients from the German Trauma Registry. *Transfusion medicine*. 2009 Jun;19(3):117-24.
- [21] Ho AM, Dion PW, Yeung JH, Holcomb JB, Critchley LA, Ng CS, et al. Prevalence of survivor bias in observational studies on fresh frozen plasma:erythrocyte ratios in trauma requiring massive transfusion. *Anesthesiology*. 2012 Mar;116(3):716-28.
- [22] Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA surgery*. 2013 Feb;148(2):127-36.

- [23] Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *Jama*. 2015 Feb 3;313(5):471-82.
- [24] Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *The Journal of trauma*. 2009 Aug;67(2):221-7; discussion 8-30.
- [25] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical care*. 2013;17(2):R76.
- [26] Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, Chang Y, Velmahos G, Yeh DD. Association Between Ratio of Fresh Frozen Plasma to Red Blood Cells During Massive Transfusion and Survival Among Patients Without Traumatic Injury. *JAMA surgery*. 2017 Jun 1;152(6):574-80.
- [27] Saule I, Hawkins N. Transfusion practice in major obstetric haemorrhage : lessons from trauma. *International journal of obstetric anaesthesia*. 2011 Nov 25;21(1):79-83.
- [28] Skupski DW, Lowenwirt IP, Weinbaum FI, Brodsky D, Danek M, Eglinton GS. Improving hospital systems for the care of women with major obstetric hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2006 May;107(5):977-83.
- [29] Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion*. 2007 Sep;47(9):1564-72.
- [30] Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. The role of massive transfusion protocols in obstetrics. *American journal of perinatology*. 2013 Jan;30(1):1-4.
- [31] O'Keeffe T, Refaai M, Tchorz K, Forestner JE, Sarode R. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs. *Archives of surgery*. 2008 Jul;143(7):686-90; discussion 90-1.
- [32] Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Current opinion in anaesthesiology*. 2015 Jun;28(3):275-84.
- [33] de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *International journal of obstetric anaesthesia*. 2011 Apr;20(2):135-41.

- [34] Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011 Sep;9(9):1687-704.
- [35] Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009 May;7(5):795-802.
- [36] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):40-50.
- [37] Tanaka KA, Egan K, Szlam F, Ogawa S, Roback JD, Sreeram G, et al. Transfusion and hematologic variables after fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. *Transfusion*. 2014 Jan;54(1):109-18.
- [38] Aubron C, Reade MC, Fraser JF, Cooper DJ. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients--a systematic review. *J Crit Care*. 2014 Jun;29(3):471 e11-7.
- [39] Kikuchi M, Itakura A, Miki A, Nishibayashi M, Ikebuchi K, Ishihara O. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2013 Apr;39(4):770-6.
- [40] Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study. *Transfusion medicine*. 2012 Oct;22(5):344-9.
- [41] Wikkelsoe AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:110.
- [42] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Critical care*. 14(2):R52.
- [43] Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *Bmj*. 2012;344:e3054.
- [44] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European journal of anaesthesiology*. 2017 Jun;34(6):332-95.

- [45] Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *British journal of anaesthesia*. 2015 Jan 8.
- [46] Gungorduk K, Yildirim G, Ascioglu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss after Elective Cesarean Section: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American journal of perinatology*. Oct 26.
- [47] Yang H, Zheng S, Shi C. [Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2001 Oct;36(10):590-2.
- [48] Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical care*. 2011 Apr 15;15(2):R117.
- [49] Frimat M, Decambren M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, et al. Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016 Jul;68(1):50-7.
- [50] Collaborators WT. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2105-16.
- [51] Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015 Feb;70(2):166-75.
- [52] Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, Hagl C, Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Mar;145(3 Suppl):S178-85.
- [53] Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *Journal of the American Heart Association*. 2015 Jun;4(6):e002066.

- [54] Haumonte JB, Sentilhes L, Mace P, Cravello L, Boubli L, d'Ercole C. [Surgical treatment of postpartum hemorrhage]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2014 Dec;43(10):1083-103.
- [55] Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2012 May 19;41(4):e1-e15.
- [56] Schmitz T, Tararbit K, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Prostaglandin E2 analogue sulprostone for treatment of atonic postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Aug;118(2 Pt 1):257-65.
- [57] Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. *Anesthesiol Clin*. 2008 Mar;26(1):53-66, vi.
- [58] Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG*. 2009 May;116(6):748-57.
- [59] Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Jun;24(3):353-65.
- [60] Gronvall M, Tikkanen M, Tallberg E, Paavonen J, Stefanovic V. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Apr;92(4):433-8.
- [61] Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine Balloon Tamponade for Severe Postpartum Hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2018 Jan;131(1):143-9.
- [62] Vintejoux E, Ulrich D, Mousty E, Masia F, Mares P, de Tayrac R, et al. Success factors for Bakri balloon usage secondary to uterine atony: a retrospective, multicentre study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Dec;55(6):572-7.
- [63] Georgiou C. Intraluminal pressure readings during the establishment of a positive 'tamponade test' in the management of postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2010 Feb;117(3):295-303.
- [64] Soro MP, Denys A, de Rham M, Baud D. Short & long term adverse outcomes after arterial embolisation for the treatment of postpartum haemorrhage: a systematic review. *European radiology*. 2017 Feb;27(2):749-62.
- [65] Lai BM, Shum JS, Chu CY, Lo SS, Lau KY. Predictors of the success and failure of emergency pelvic artery embolisation for primary postpartum haemorrhage: a 12-year review. *Singapore Med J*. 2017 May;58(5):272-8.

- [66] Sathe NA, Likis FE, Young JL, Morgans A, Carlson-Bremer D, Andrews J. Procedures and Uterine-Sparing Surgeries for Managing Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Feb;71(2):99-113.
- [67] Le Gouez A, Mercier FJ, Goffinet F. [Hémorragie du post-partum] In: Masson E, editor. *traité de Réanimation, 3ème édition. volume IV Affections liées à la grossesse et leurs traitements.* 2016.
- [68] Colin E, Sentilhes L, Sarfati A, Mine M, Guichet A, Ploton C, et al. Fetal intracerebral hemorrhage and cataract: think COL4A1. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2014 Jan;34(1):75-7.
- [69] Deffieux X, Vinchant M, Wigniolle I, Goffinet F, Sentilhes L. Maternal outcome after abdominal packing for uncontrolled postpartum hemorrhage despite peripartum hysterectomy. *PloS one.* 2017;12(6):e0177092.
- [70] Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: Executive summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2014 May;210(5):387-97.
- [71] Belfort MA. Placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2010 Nov;203(5):430-9.
- [72] Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *British journal of anaesthesia.* 2009 Dec;103 Suppl 1:i47-56.
- [73] Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, Masheter C, Soisson AP, Dodson M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstetrics and gynecology.* 2011 Feb;117(2 Pt 1):331-7.
- [74] Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG.* 2013 Jan;121(1):62-70; discussion -1.
- [75] Sentilhes L, Kayem G, Chandrachan E, Palacios-Jaraquemada J, Jauniaux E. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Conservative management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Mar;140(3):291-8.

- [76] Bretelle F, Courbiere B, Mazouni C, Agostini A, Cravello L, Boubli L, et al. Management of placenta accreta: morbidity and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jul;133(1):34-9.
- [77] Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accreta. *Hum Reprod.* 2010 Nov;25(11):2803-10.
- [78] Marcellin L, Delorme P, Bonnet MP, Grange G, Kayem G, Tsatsaris V, et al. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2018 May 4.
- [79] Panigrahi AK, Yeaton-Massey A, Bakhtary S, Andrews J, Lyell DJ, Butwick AJ, et al. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients With Morbidly Adherent Placenta. *Anesth Analg.* 2017 Aug;125(2):603-8.
- [80] Bouattour K, Le Gouez A. [Anomalies de la placentation : quoi de neuf pour le péripartum]. In: MAPAR, editor. conférence d'actualisation2017.
- [81] Aylwin CJ, Brohi K, Davies GD, Walsh MS. Pre-hospital and in-hospital thoracostomy: indications and complications. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2008 Jan;90(1):54-7.
- [82] Hilton G, Daniels K, Goldhaber-Fiebert SN, Lipman S, Carvalho B, Butwick A. Checklists and multidisciplinary team performance during simulated obstetric hemorrhage. *International journal of obstetric anesthesia.* 2016 Feb;25:9-16.
- [83] Shields LE, Smalarz K, Reffigee L, Mugg S, Burdumy TJ, Propst M. Comprehensive maternal hemorrhage protocols improve patient safety and reduce utilization of blood products. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2011 Oct;205(4):368 e1-8.
- [84] Carle C, Alexander P, Columb M, Johal J. Design and internal validation of an obstetric early warning score: secondary analysis of the Intensive Care National Audit and Research Centre Case Mix Programme database. *Anaesthesia.* 2013 Apr;68(4):354-67.
- [85] de Visser SM, Woiski MD, Grol RP, Vandenbussche F, Hulscher M, Scheepers HCJ, et al. Development of a tailored strategy to improve postpartum hemorrhage guideline adherence. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Feb 8;18(1):49.
- [86] Sentilhes L, Vayssiere C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet MP, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Mar;198:12-21.

- [87] Schmitt MH, Gilbert JH, Brandt BF, Weinstein RS. The coming of age for interprofessional education and practice. *Am J Med.* 2013 Apr;126(4):284-8.
- [88] Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010 Dec;5(12):2188-98.
- [89] Paige JT, Garbee DD, Brown KM, Rojas JD. Using Simulation in Interprofessional Education. *Surg Clin North Am.* 2015 Aug;95(4):751-66.
- [90] Egenberg S, Oian P, Bru LE, Sautter M, Kristoffersen G, Eggebo TM. Can inter-professional simulation training influence the frequency of blood transfusions after birth? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Mar;94(3):316-23.
- [91] Kilpatrick SJ, Berg C, Bernstein P, Bingham D, Delgado A, Callaghan WM, et al. Standardized severe maternal morbidity review: rationale and process. *Obstetrics and gynecology.* 2014 Aug;124(2 Pt 1):361-6.
- [92] Woiski MD, Belfroid E, Liefers J, Grol RP, Scheepers HC, Hermens RP. Influencing factors for high quality care on postpartum haemorrhage in the Netherlands: patient and professional perspectives. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Oct 23;15:272.
- [93] Butwick AJ, Deneux-Tharaux C, Sentilhes L. Tranexamic Acid for the Management of Obstetric Hemorrhage. *Obstetrics and gynecology.* 2017 Dec;130(6):1386.