HAL
open science

Facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone

Simon Pacary

To cite this version:

Simon Pacary. Facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01071809

HAL Id: dumas-01071809

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01071809v1

Submitted on 6 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Bibliothèque universitaire Sante

AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

Bibliothèque universitaire Santé

adresse campus 5-CHU • Avenue de la Côte de Nacre • BP 5186 • 14032 CAEN CEDEX
tél. 02 31 06 82 06 • Fax 02 31 06 82 07
courriel bibliotheque.sante@unicaen.fr
internet scd.unicaen.fr/

ECOLE DE SAGES- FEMMES DE CAEN

Facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone

Mémoire présenté et soutenu par

Simon Pacary

Né le 28 août 1990

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Sage-femme

PROMOTION 2010-2014

Remerciements

Je remercie tout d'abord la directrice de ce mémoire, Dr Dolley sans qui ce travail ne serait pas celui que je rends aujourd'hui.

Je remercie également Nathalie Brielle pour avoir guidé ce travail, mais aussi pour tout ce que vous m'avez apporté durant la deuxième phase de mes études. Votre rigueur et votre soutien m'ont fait énormément avancer, merci !

Je remercie Mr Kone de m'avoir attribué autant de temps pour réaliser toutes mes statistiques.

Je remercie Mme Lamandour de m'avoir permis d'établir la population de mon étude.

Je remercie généralement toute l'équipe pédagogique de l'école de sage-femme, pour nous avoir formés dans d'aussi bonnes conditions.

Je remercie Madeleine Chartrain pour toutes ses relectures et de s'être toujours autant intéressée à tous mes projets scolaires.

Je remercie tous mes amis de promotion, en particulier Meauzé, Luccio, Sarah, les deux Angélique, Bibiche, Tiff, Sépho, Chloé, Sophie, et Elodie, avec qui j'ai passé beaucoup de merveilleux moments, et avec qui j'espère encore en passer de nombreux.

Je remercie également Jérémy, Mathilde, Arnaud, Banbi, Cindy, Valérian, Marion, Jamy pour avoir fait de ces 6 années universitaires les plus belles de ma vie.

Enfin, je remercie mes parents de m'avoir toujours soutenu dans mes études ainsi que Claude Chartrain pour m'avoir tant apporté dans ma vie en générale.

Sommaire

1. Introduction 1

1.1. L'hémorragie du post-partum 1

1.1.1. Introduction 1

1.1.2. Définition 2

1.1.3. Etiologies de l'HPP 2

1.1.4. Prophylaxie de l'HPP 3

1.2. Prise en charge et traitements de l'HPP 5

1.2.1. La prise en charge 5

1.2.2. Les traitements médicamenteux 5

1.2.3. Compression intra-utérine 6

1.2.4. Les traitements invasifs 7

1.3. Les prostaglandines et leur utilisation dans le traitement de l'HPP 8

1.3.1. Mécanismes d'action de la PGE2 8

1.3.2. Les différentes prostaglandines traitant l'hémorragie du post partum 9

2. Matériel & Méthode 12

3.1. Résultats de la première population de 179 patientes 16

3.1.1. Analyse univariée : comparaison des deux groupes, réussite et échec du traitement par sulprostone 16

3.1.2. L'analyse multivariée 20

3.2. Résultats sur la population de 135 patientes 21

3.2.1. Analyse univariée : comparaison des deux groupes, réussite et échec du traitement par sulprostone 21

3.2.2. L'analyse multivariée 25

4. Discussion 27

4.1. Critiques de l'étude 27

4.2. Incidence de l'hemorragie du post-partum 28

4.3. Comparaison de nos résultats aux autres études 30

4.4. Synthèse de l'étude 39

5. Conclusion 41

Bibliographie……...42

Liste des abréviations :

ENCMM : Enquête Nationale Confidentielle de la Mortalité Maternelle

HPP : Hémorragie du Post-Partum

OMS : Organisation mondiale de la Santé

FDR : Facteur de Risque

MFIU : Mort Fœtal In Utero

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

RPC : Recommandations des pratiques cliniques

HAS : Haute Autorité de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

IMC : Indice de Masse Corporel

IDM : Infarctus Du Myocarde

OR : Odds Ratio

SA : Semaines d'Aménorrhée

Hb : Hémoglobine

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INTRODUCTION

1. Introduction

1.1. L'hémorragie du post-partum

1.1.1. Introduction

L'hémorragie de post-partum est une complication obstétricale fréquente (5 à 10%) [1], et potentiellement grave. Une récente étude prospective a été menée au sein de 106 maternités dans 6 réseaux de périnatalité regroupant 136 000 accouchements entre 2004 et 2006. Dans cette étude, 6.38% des accouchements s'étaient compliqués d'une hémorragie du post-partum [2]. L'hémorragie du post-partum est responsable, à elle seule, de 30% de la mortalité maternelle dans le monde. Elle est fortement mise en cause dans les pays en développement, mais reste une cause majeure des décès dans les pays développés, malgré une évolution considérable de la prise en charge depuis la fin du 20ème siècle et le début du 21ème siècle. Ce pourcentage important de décès maternels par hémorragie du post-partum, est une spécificité française car il est environ 2.5 fois plus élevé que chez nos voisins européens [1]. L'enquête nationale confidentielle sur la mortalité maternelle (ENCMM) débutée en 1996 a rendu un rapport en 2011 sur l'ensemble des décès de femmes en âge de procréer sur la période de 1996 à 2006. Sur cette période, l'hémorragie du post-partum était responsable de plus de 115 décès des 528 directement liés à l'état de grossesse. Cette complication était responsable de plus de 21% des décès maternels [3]. L'hémorragie du post-partum est donc la première cause de mortalité maternelle en France, devant l'embolie amniotique. Cette enquête faisait un deuxième constat préoccupant, elle estimait que la majorité de ces décès étaient évitables. Elle les définit comme une prise en charge qui n'a pas été à la hauteur des capacités médicales et du niveau d'accès aux soins habituellement disponible en France. Les facteurs d'évitabilité les plus fréquents étaient le retard à la mise en œuvre du traitement (42%), l'inadaptation thérapeutique (12%) ou une faute professionnelle [3]. Il est aisé de comprendre que cette mortalité maternelle est un réel problème de santé publique car elle représente un impact douloureux pour les familles mais aussi pour l'équipe soignante, du fait de son caractère soudain chez des femmes jeunes, en bonne santé.

1.1.2. Définition

L'hémorragie du post-partum se définit comme une perte sanguine, dont l'origine se situe au niveau du tractus génital dans les 24 premières heures qui suivent l'accouchement pour volume excédant 500 ml pour l'accouchement voie basse et 1000 ml pour l'accouchement par césarienne [4]. Cependant cette définition reste discutée par certains auteurs car, elle méconnaît le retentissement fonctionnel de l'hémorragie. De plus, dans le cadre de l'accouchement voie basse, elle cible mal la situation d'urgence vitale [4]. Certains auteurs proposent de la définir comme une chute de 10% de l'hématocrite entre l'admission de la patiente et la période du post-partum, ou comme la nécessité d'une transfusion [4].

La morbidité maternelle s'observe plus généralement dans un contexte de perte sanguine supérieure ou égale à 1l [4]. Certaines d'entre elles présentent des facteurs de gravité comme une perte sanguine supérieure à 1500 ml, une chute de l'hémoglobine supérieure à 4g/dl ou la nécessité d'une transfusion d'au moins 4 culots globulaires. Dans un degré de gravité supplémentaire, on aboutit à l'hémorragie menaçant la vie, caractérisée par la nécessite d'un traitement médical ou chirurgical immédiat : ligature vasculaire, embolisation, hystérectomie d'hémostase [4].

1.1.3. Etiologies de l'HPP

Il existe plusieurs causes possibles à l'HPP. La plus fréquente reste l'atonie utérine, elle peut être due à une sur-distension utérine, une lésion du tractus génital, un trouble de la coagulation ou une coagulation intravasculaire disséminée. Elle peut également être due à une anomalie de l'insertion placentaire, cette étiologie est peu fréquente (0.5% pour les placenta praevia et entre 0.04 à 0.9% pour les placenta accreta) [5,6] mais peut entraîner des complications hémorragiques gravissimes. De plus, sa fréquence est en pleine augmentation, cette anomalie étant plus souvent retrouvée chez des femmes présentant un utérus cicatriciel. Cette population de femmes est de plus en plus importante au fil des années du fait d'un taux de césariennes qui a doublé en 30 ans. Le taux de césariennes en France en 2009 atteignait 20.2% [7]. Ce taux est bien supérieur à certains de nos pays voisins comme la Suède ou les Pays Bas où il était de 13.6% cette même année, ou encore la Norvège à 15.1% [7]. Le risque de placenta prævia passe de 0.3% pour un utérus non cicatriciel, à 10% pour un utérus quadri cicatriciel. La coexistence d'un placenta prævia et

d'un utérus cicatriciel augmente le risque de placenta accreta de façon linéaire avec le nombre de césariennes antérieures. Ce risque est de 5 % sur un utérus non cicatriciel, 24% sur un utérus uni cicatriciel, et plus 40% pour les utérus bi,tri ou quadri cicatriciels [4].

1.1.4. Prophylaxie de l'HPP

Quelques précautions sont possibles pour réduire le risque d'HPP. L'OMS a recommandé en 2000 une prise en charge active de la délivrance. Celle-ci consistait en une injection précoce d'utéro-tonique, en un clampage tardif du cordon, entre une et trois minutes lorsque celui-ci ne battait plus et une traction contrôlée du cordon. Enfin la délivrance devait être suivie d'un massage utérin [8,9]. En 2009, l'OMS a revu ses recommandations et remettait en cause l'efficacité de la traction contrôlée du cordon. Elle précisait qu'elle devait être réévaluée. Une étude prospective multicentrique française, à laquelle a participé la maternité où nous avons réalisé notre étude, nommée TRACOR, n'a pas montré de bénéfice à réaliser cette traction contrôlée [10].

La délivrance doit également être effectuée dans les 30 minutes qui suivent l'accouchement. Elle doit être réalisée de manière artificielle si le décollement ne se fait pas de manière spontanée mais en aucun cas elle ne doit dépasser ce délai.
Une poche de recueil doit être placée sous le fessier de la patiente juste après l'accouchement, afin d'aider au diagnostic d'hémorragie, grâce à une quantification plus précise[11].

La prophylaxie de l'HPP passe par une bonne identification des facteurs de risque, permettant une meilleure anticipation et donc une meilleure prise en charge. Ces facteurs de risque sont nombreux et repérables à plusieurs moments, de la conception à la délivrance. (Tableau I)

Tableau 1 : Facteurs de risque (FDR) d'hémorragie du post-partum, de l'antepartum au post-partum [12]

FDR présents avant la Grossesse	- Age supérieur à 35 ans - Origine africaine - Obésité - Maladie de la coagulation (maladie de Willebrand, traitement anti coagulant) - Malformation utérine ou utérus fibromateux - Utérus cicatriciel - Antécédent HPP
FDR apparaissant pendant la grossesse	- Gestité - Parité - Grossesse multiple - Macrosome - Hydramnios - Placenta prævia - Placenta accreta ou percreta - Pré-éclampsie
FDR au cours du travail	- Terme dépassé - Déclenchement - Direction du travail par ocytociques - Travail prolongé - Travail très rapide - Trouble de la coagulation suite à une MFIU, HRP, embolie amniotique - Chorioamniotite
FDR lié à l'accouchement	- Césarienne en urgence - Hématome rétro placentaire - Voie basse instrumentale - Plaie génitale (épisiotomie ou déchirure) - Drogue utérorelaxante (sulfate de magnésium, anesthésiques halogénés, ß mimétiques)
FDR après l'accouchement	- Troisième phase de travail supérieure à 30 minutes - Rétention placentaire

1.2. Prise en charge et traitements de l'HPP

1.2.1. La prise en charge

La prise en charge de l'HPP est multidisciplinaire, elle repose sur une bonne coopération de l'équipe obstétricale et de l'équipe d'anesthésie. Elle doit être conjointe, simultanée et nécessitant une coordination entre les différents praticiens, celle-ci est fortement facilitée par un protocole de service bien établi et connu de chacun [11]. Le facteur temps est très important dans la prise en charge optimale de l'HPP. Un relevé chronologique de la surveillance et de la prise en charge doit être réalisé tout au long du traitement jusqu'à l'arrêt des saignements pathologiques [13].

1.2.2. Les traitements médicamenteux

Le traitement de l'hémorragie du post-partum commence par la délivrance, si celle-ci ne s'est toujours pas réalisée. Si elle a eu lieu, le traitement débute par une révision utérine permettant de s'assurer de la vacuité utérine. Le geste est suivi d'une injection d'utérotonique. L'ocytocine est recommandée à une posologie de 5 à 10UI en intraveineuse lente. Elle devra être suivie d'une perfusion d'entretien à un débit de 5 à 10UI par heure pendant 2 heures [13]. Un traitement précoce par Acide Tranexamique peut également être envisagé en parallèle du traitement par utérotonique. L'Acide Tranexamique (Exacyl®) est un antifibrinolytique. Il va potentialiser l'hémostase du patient en inhibant l'effet fibrinolytique qui contre balance physiologiquement l'augmentation de l'activité plaquettaire par libération importante de facteurs de coagulation au moment du décollement placentaire. Cette molécule est déjà fortement utilisée dans diverses interventions chirurgicales, elle montre de très bons résultats dans le traitement des hémorragies [14]. Elle est actuellement envisagée en obstétrique suite à plusieurs publications dont la cochrane qui montre un effet bénéfique de ce traitement dans l'HPP [15,16]. L'étude lilloise randomisée nommée EXADELI montre une diminution des pertes sanguines de 46% à 1 heure et de 49% à 6 heures, une diminution de la durée des saignements et aussi un taux d'HPP graves moins important. De plus, les effets secondaires étaient peu nombreux [17]. L'effectif de cette étude reste faible mais une grande étude randomisée sur 15000 patientes a débuté au Royaume Uni. Elle permettra de mieux préciser l'efficacité et les effets secondaires de ce traitement. [14].

Si les saignements persistent, l'examen de la filière génitale doit être réalisé afin d'éliminer toutes plaies cervico-vaginale passées inaperçues et d'affirmer qu'il s'agit d'un saignement endo-utérin.

Si l'hémorragie persiste au bout de 15 à 30 minutes selon son intensité et son retentissement sur l'hémodynamique, les RPC du CNGOF sont un passage au traitement de deuxième intention [13]. Ce traitement consiste en une perfusion de prostaglandines (PGE2), la sulprostone (Nalador®), en intraveineux à une posologie comprise en 100 et 500µg par heure. La posologie de 500µg par heure ne doit jamais être dépassée.

On considère que cette thérapeutique a échoué s'il n'y a pas d'amélioration des saignements au bout de 30 minutes ou si la situation s'aggrave avant ce délai. Selon ces RPC, une thérapeutique invasive de l'HPP doit être envisagée. Elle consiste en une embolisation ou une chirurgie d'hémostase [13]. Du fait de la difficulté d'accès à ces techniques pour certaines maternités et surtout dans le souci de diminuer l'éventuelle morbidité iatrogène qui leur est attribuée, les techniques de compression intra-utérine ont été envisagées et développées.

1.2.3. Compression intra-utérine

Cette technique consiste en l'insertion d'un ballonnet dans la cavité utérine, qui une fois gonflé, s'applique sur le myomètre au niveau du lit placentaire et obture les vaisseaux restés béants. L'utérus distendu par ce ballonnet réagirait en se contractant. Il semblerait également que la pression hydrostatique du ballonnet entraîerait une baisse du débit au niveau des artères utérines ainsi comprimées par voie interne [18]. Plusieurs types de sondes ont été détournés de leur utilisation pour traiter l'hémorragie du post-partum (préservatif relié à une sonde, sonde de Folley, ballonnet de Rush, sonde de Sengstaken-blackmore). Le ballonnet de Bakri a été spécialement développé pour traiter les HPP. Ses avantages sont sa forme ovoïde, adaptée à la forme de l'utérus, mais aussi un double feuillet perforé permettant l'extériorisation et la quantification des saignements. Ce n'est pas le cas des autres sondes, avec lesquelles un caillot intra-utérin peut se former et passer inaperçu aux yeux de l'équipe soignante. Le ballonnet de Bakri peut être placé après un accouchement voie basse ou une césarienne. Il doit être gonflé entre 250 et 500cc. Les études disponibles sur cette thérapeutique montraient un taux d'efficacité entre 80 et 100% mais leurs effectifs étaient faibles (5 à 13) et les prises en charge médicales ou

chirurgicales sont très hétérogènes. Son efficacité reste à évaluer sur de plus grandes études, avec une prise en charge plus standardisée [18].

1.2.4. Les traitements invasifs

L'embolisation consiste en un cathétérisme uni ou bi-fémoral qui permet une exploration de tout l'arbre vasculaire utérin. L'embolisation sélective des artères utérines doit être réalisée en première intention mais elle peut également être réalisée au niveau des artères hypogastriques ou des artères de la région cervico-vaginale. En cas de persistance d'un saignement, les branches anastomotiques telles que les artères ovariennes et du ligament rond doivent être explorées. L'embolisation est indiquée en cas d'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine résistante aux utérotoniques, à une hémorragie d'origine cervico-isthmique, à un thrombus vaginal, à un saignement d'origine cervico-vaginal. L'embolisation peut être réalisée malgré une coagulopathie. Le risque d'hématome péri-fémoral dans ces conditions reste faible, la balance bénéfice/risque est en faveur de ce traitement [13].

Le temps nécessaire pour bénéficier du plateau technique et le délai nécessaire pour la réalisation de l'embolisation sont à mettre en relation avec l'état hémodynamique de la patiente avant de poser l'indication d'embolisation.

Les traitements chirurgicaux sont indiqués en cas d'hémorragie persistante aux utérotoniques, au décours d'une césarienne, si les conditions nécessaires pour le transfert en embolisation ne sont pas réunies ou en cas d'échec d'embolisation. Le geste chirurgical recommandé en première intention est une ligature des artères utérines associée à un capitonnage des parois utérines [13]. Les ligatures peuvent aussi être réalisées si nécessaire, au niveau des ligaments utéro-ovariens, du ligament rond ou des artères hypogastriques.

En dernier recours ou devant une hémorragie massive d'emblée, avec défaillance hémodynamique et multiviscérale non corrigée par les manœuvres de réanimation, une hystérectomie d'hémostase doit être envisagée [13]. L'ensemble de ces recommandations est de grade C selon la classification de la HAS, c'est à dire d'un faible niveau de preuve, basé sur des études cas témoins. Cependant la réalisation d'essai clinique randomisé est irréalisable dans ce contexte d'urgence où le pronostic vital est engagé.

On remarque donc que le sulprostone est un traitement charnière dans la prise en charge de l'hémorragie du post-partum car il est le dernier stade des traitements non invasifs, s'il se solde par un échec la prise en charge nécessitera des traitements invasifs.

1.3. Les prostaglandines et leur utilisation dans le traitement de l'HPP

La concentration en prostaglandines endogènes augmente de façon physiologique après la délivrance, entraînant une contraction myométriale. Les prostaglandines ont donc été envisagées rapidement dans les années 80, en cas d'échec du traitement par ocytocine. Leur action se fait par contraction de la paroi vasculaire des vaisseaux utérins, par une augmentation des pressions externes due à une contraction du myomètre. La prostaglandine E jouerait également un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

1.3.1. Mécanismes d'action de la PGE2

L'action des prostaglandines E2 se fait par fixation sur les récepteurs EP. Il existe 4 isomères de ce récepteur numérotés de 1 à 4. Ces récepteurs sont présents sur de nombreux tissus de l'organisme. Les récepteurs EP2 sont plus spécifiquement localisés sur l'utérus. L'utérus présente aussi les récepteurs EP3 et 4 qui sont plus largement distribués dans l'organisme. Ces récepteurs sont couplés à la protéine G qui une fois activée, active à son tour l'adénylate cyclase et de la phospholipase provoquant une augmentation du calcium intracellulaire créant une contraction des fibres musculaires [19].

Certains ont remarqué que *in vitro* les prostaglandines jouaient un rôle dans l'agrégation plaquettaire. Les prostaglandines ont la capacité d'amplifier la réponse plaquettaire lorsque celle-ci est en contact avec son agoniste (collagène, ADP, TXA2) [19]. Cette action amplificatrice se fait par l'intermédiaire du récepteur EP3 présent à la surface des plaquettes. Ce récepteur couplé à la protéine G va inhiber l'Adénylate cyclase et donc, de ce fait, diminuer la concentration intra-plaquettaire d'AMPc, elle-même inhibitrice de l'agrégation plaquettaire. Cet effet pro-coagulant de la PGE2 est discuté car d'autres études *in vitro* montrent qu'en cas de concentration trop importante cette molécule va inhiber l'agrégation plaquettaire [19]. Cet effet n'est pas spécifique à la PGE2 mais en cas de forte concentration, elle va stimuler les récepteurs IP de la PGI2 qui ont un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire. De plus leurs effets *in vivo* restent peu étudiés et mal connus. Deux études menées sur la souris ont suggéré que la PGE2 facilitait la thrombose veineuse [20,21].

1.3.2. Les différentes prostaglandines traitant l'hémorragie du post partum

Plusieurs molécules ont été étudiées, la PGF2α (Prostine®), la PGE1 (Misoprostol®), la PGE2 (Sulprostone®).

La PGF2α est décrite en premier par Takagi et al. en 1976, qui ont montré une bonne efficacité de cette molécule et particulièrement par voie intra-myométriale. Son inconvénient est une demi-vie courte, obligeant une répétition des injections. Des dérivés méthylés ont alors été développés pour augmenter sa durée d'action. Plusieurs études ont été menées avec la 15-methylPGF2α en intramyométrial ou en intramusculaire. Elles montrent une bonne efficacité avec un taux de réussite allant de 82.5% à 95% selon les études [22].

La PGE1 a également été étudiée pour traiter les hémorragies du post-partum. Deux études randomisées en double aveugle ont été publiées dans le Lancet en 2010 [23,24]. La première comparait l'utilisation du misoprostol (800mg) à celle de l'ocytocine (40UI en IV) pour traiter l'HPP. Cette étude a inclus 809 femmes présentant une hémorragie du post-partum après un accouchement voie basse. Elle montrait que cliniquement le misoprostol était équivalent à l'ocytocine pour traiter une hémorragie du post-partum par atonie utérine [23]. La seconde étude comparait l'utilisation du misoprostol (600mg sublingual) à un placebo en parallèle au traitement par utérotonique usuel (10 UI d'ocytocine en IM ou IV). Cette étude a inclus 1422 femmes qui présentaient une hémorragie du post-partum. Elle ne montrait pas un bénéfice à l'utilisation du misoprostol en parallèle des utérotoniques injectables standard [24].

La PGE2 ou sulprostone est la prostaglandine la plus utilisée en France dans le cadre de l'hémorragie du post-partum, elle est celle recommandée dans les RPC du CNGOF de 2004. Elle est utilisée dans cette indication depuis 1982. Elle est préférée à la PGF2α pour son utéro-sélectivité supérieure, avec pour conséquence des effets secondaires moins importants. Dans certains pays, la PGE2 a été retirée des thérapeutiques disponibles du fait d'arrêts cardiaques observés lors d'injections intramusculaires ou intramyométriales. Elle est commercialisée dans seulement 23 pays. Ceci pose un problème d'exhaustivité de la littérature internationale concernant l'utilisation de cette molécule. Elle est indiquée en cas d'hémorragie du post-partum résistante aux ocytociques. Son utilisation est contre indiquée en cas d'asthme, de bronchite spastique, d'une affection cardio vasculaire (angine de poitrine, syndrome de Raynaud, trouble du rythme,

insuffisance cardiaque, hypertension artérielle), de lésions cardiaques préexistantes, d'antécédents thromboemboliques ou thrombophlébitiques, de trouble grave de la fonction hépatique ou rénale, de diabète décompensé, d'antécédents comitiaux, de glaucome, de thyréotoxicose, d'infections gynécologiques aiguës, d'ulcère gastrique, d'utérus cicatriciel, de thalassémie et de drépanocytose. Elle est également contre indiquée, d'après son AMM, chez la femme de plus de 35 ans et chez la femme fumeuse ou ayant arrêté depuis moins de 3 mois [25]. Etant donné que son utilisation se fait dans un contexte où le pronostic vital des patientes est engagé, il faut que l'équipe soignante évalue le rapport bénéfice/risque à chaque utilisation. Elle s'administre uniquement par voie intraveineuse à la seringue électrique. Les injections intramyométriale et intramusculaire ont été retirées des conditions d'utilisation pour l'autorisation de mise sur le marché, en raison d'arrêts cardiaques secondaires à un pic plasmatique de PGE2 après injection intramusculaire ou intramyométriale. L'injection intraveineuse se fait à une posologie de 100 à 500 microgrammes par heure. La posologie peut être adaptée en fonction de la réponse au traitement mais la posologie ne doit jamais dépasser 500 microgrammes par heure. Les effets secondaires rapportés à cette thérapeutique sont peu fréquents. Il y a eu moins de 200 effets indésirables rapportés entre 1982 et 2000 pour 1.4 millions de traitements. La survenue de ces effets indésirables est donc inférieure à 0.01%, ce qui les définit comme effets indésirables rares selon la définition de pharmacovigilance. Ces effets sont variés, les plus inquiétants sont les accidents cardio-vasculaires de type arrêt cardiaque, angor, œdème pulmonaire. L'infarctus du myocarde a souvent été décrit comme effet indésirable du traitement par sulprostone mais ceci est très discuté car l'arrêt cardiaque peut être tout autant imputable à l'état hémodynamique de la patiente associant hypotension, tachycardie et anémie en cas d'hémorragie sévère [22]. Des ischémies sévères des membres supérieurs ont été décrites, probablement dues à un passage extra vasculaire du médicament. D'autres effets indésirables moins préoccupants peuvent apparaître : nausées, vomissements, spasmes abdominaux, diarrhées et plus rarement des céphalées et des obnubilations, parfois des troubles hydroélectrolytiques et des convulsions chez les femmes présentant un antécédent de comitialité.

Goffinet et al. ont publié en 1995 une étude rétrospective descriptive portant sur une série de 91 hémorragies du post-partum résistantes à l'ocytocine. Ils montraient une efficacité de 89% du sulprostone. Le résultat majeur de cette étude était un risque d'échec du sulprostone 8.3 fois plus important si celui-ci était initié dans un délai supérieur à 30 minutes après le diagnostic d'hémorragie. Ils ont également émis l'hypothèse que la

présence de plusieurs causes d'hémorragie du post-partum était un facteur de risque d'échec du traitement. Ils ont remarqué que pour les 10 échecs présents dans leur étude, 6 patientes avaient une autre cause d'hémorragie que l'atonie utérine (pré-éclampsie, placenta prævia, déchirure cervico-isthmique) [26].

Malgré sa position charnière dans le traitement de l'HPP en France, les raisons de l'échec du traitement par sulprostone ne sont pas bien documentées. Seule l'instauration du traitement dans un délai supérieur à 30 minutes après le diagnostic d'hémorragie a été décrite. Ce délai a été instauré de manière arbitraire suite à des études comme celle de Goffinet F. qui montrait un risque surajouté d'échec du traitement passé 30 minutes. Il n'est en aucun cas fondé sur des essais contrôlés, permettant de le comparer à un délai inférieur ou supérieur à 30 minutes [26]. Aucune autre étude ne s'intéresse réellement à d'éventuels risques préexistants d'échec du sulprostone. Il parait pourtant important de les connaître s'ils existent car leur dépistage pourrait permettre une meilleure organisation des équipes, grâce à une anticipation et une bonne préparation pour une prise en charge la plus optimale possible.

Il nous est donc apparu qu'il était intéressant d'essayer de déterminer s'il existait des facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone autre qu'un retard à l'initiation du traitement dans le cadre de l'hémorragie du post-partum.

MATERIEL & METHODE

2. Matériel & Méthode

Cette étude est une étude rétrospective comparative, menée dans une maternité de niveau 3 réalisant environ 3000 accouchements par an. Elle a été menée du 10 juillet 2010 au 17 décembre 2012.

Nous avons inclus dans cette étude toutes les patientes traitées par sulprostone dans le cadre d'une hémorragie du post-partum, quel que soit le mode d'accouchement.

Dans un premier temps, nous avons exclu de cette population les patientes qui ont eu une intervention chirurgicale d'hémostase avant l'initiation du traitement par sulprostone. Nous avons exclu également les patientes qui n'ont pas pu bénéficier d'un traitement complet. Les dossiers incomplets où aucune quantification des pertes sanguines n'était notifiée, ont de même été exclus.
Dans un second temps, nous avons exclu toutes les patientes traitées par sulprostone avec des pertes sanguines inférieures ou égales à la quantité de sang qui définit l'hémorragie du post-partum (inférieur à 500ml pour l'accouchement voie basse et inférieur à 1000ml pour l'accouchement par césarienne).

Nous avons donc mené cette étude en deux parties afin d'éliminer les biais. Dans la première population, 44 patientes (24%) ont été traitées avant que le diagnostic soit établi selon sa définition. Mais le fait d'exclure toutes ces patientes revenait à exclure 15% des échecs du traitement par sulprostone ce qui présentait également un biais.
Pour notre étude, nous avons défini l'échec du traitement par sulprostone comme la nécessité de recourir à une chirurgie d'hémostase, une embolisation ou un tamponnement utérin.

Les variables retenues pour l'analyse statistique étaient les facteurs de risques d'hémorragies du post-partum :

- Facteurs de risques présents avant la grossesse :
    - Age supérieur à 35 ans
    - Origine ethnique, 4 sont retenues : caucasienne, maghrébine, africaine, asiatique
    - Obésité, caractérisé par un IMC supérieur à 30
    - Maladie de la coagulation
    - Utérus cicatriciel
    - Malformations utérines (les utérus cloisonnés, utérus uni ou bicornes et utérus fibromateux)
    - Antécédents d'hémorragie du post-partum
    - Antécédents d'hémorragie du post-partum avec échec du traitement par sulprostone
- Facteurs de risques apparaissant pendant la grossesse :
    - Gestité
    - Parité
    - Grossesses multiples
    - Macrosomie, définie dans notre étude comme un poids de naissance supérieur à 4000g
    - Hydramnios, défini par un index amniotique supérieur ou égal à 25cm et/ou une mesure de la grande citerne supérieure ou égal à 8cm
    - Pré-éclampsie
    - Placenta prævia
    - Placenta accreta
    - Hématome rétro-placentaire
- Facteurs de risques liés à l'accouchement :
    - Terme dépassé
    - Mode d'accouchement
    - Déclenchement
    - Maturation
    - Ocytocine pendant le travail

- Forte exposition à l'ocytocine, définie comme une dose de 4 UI pendant le travail.
- Travail long, défini d'une durée supérieure à 12 heures
- Chorioamniotite
- Voie basse instrumentale
- Episiotomie
- Déchirure périnéale

- Facteurs de risques liés à la délivrance :
  - Délai entre l'accouchement et la délivrance supérieur à 30 minutes
  - Délai entre diagnostic d'hémorragie et début du traitement par sulprostone supérieur à 30 minutes

L'ensemble de la population a été trié à partir de la base informatique, par une recherche du mot Nalador® dans le dossier accouchement du logiciel 4D. L'ensemble des variables a été recueilli sur le dossier obstétrical du logiciel 4D. Elles ont été complétées par une recherche de données dans les dossiers papier et dans les dossiers d'anesthésie. Enfin, les résultats d'anatomopathologie ont été recueillis sur le logiciel Référence.
L'analyse statistique a été réalisée à l'unité de Biostatistique et Recherche Clinique du CHU de Caen sous le logiciel SAS version 9.3**.** Le seuil de significativité est fixé à 0.05.

Les variables (toutes qualitatives) ont été exprimées par leur nombre et pourcentage. La liaison entre chaque facteur de risque et la survenue d'un échec ont été évaluées de façon univariée. Les tests statistiques utilisés sont le test du Chi² (ou le test de Fisher si nécessaire). Les odds ratios ont été calculés à l'aide des modèles de régression logistique.

Les facteurs associés à l'échec ($p \leq 0.20$) ont été inclus dans une analyse multivariée pas-à-pas ascendante en utilisant le modèle de régression logistique. Les résultats ont été exprimés en odds ratio avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

RESULTATS

3. Résultats

Sur la période étudiée, du 10 juillet 2010 au 17 décembre 2012, 7430 accouchements ont eu lieu, 709 se sont compliqués d'une hémorragie du post-partum, soit 9.5 % des accouchements. Sur ces 709 hémorragies du post-partum, 183 ont nécessité, un traitement par sulprostone, soit 25.8% des HPP et 2.5% des accouchements. Enfin 51 ont eu besoin d'une prise en charge invasive soit 0.7% des accouchements.

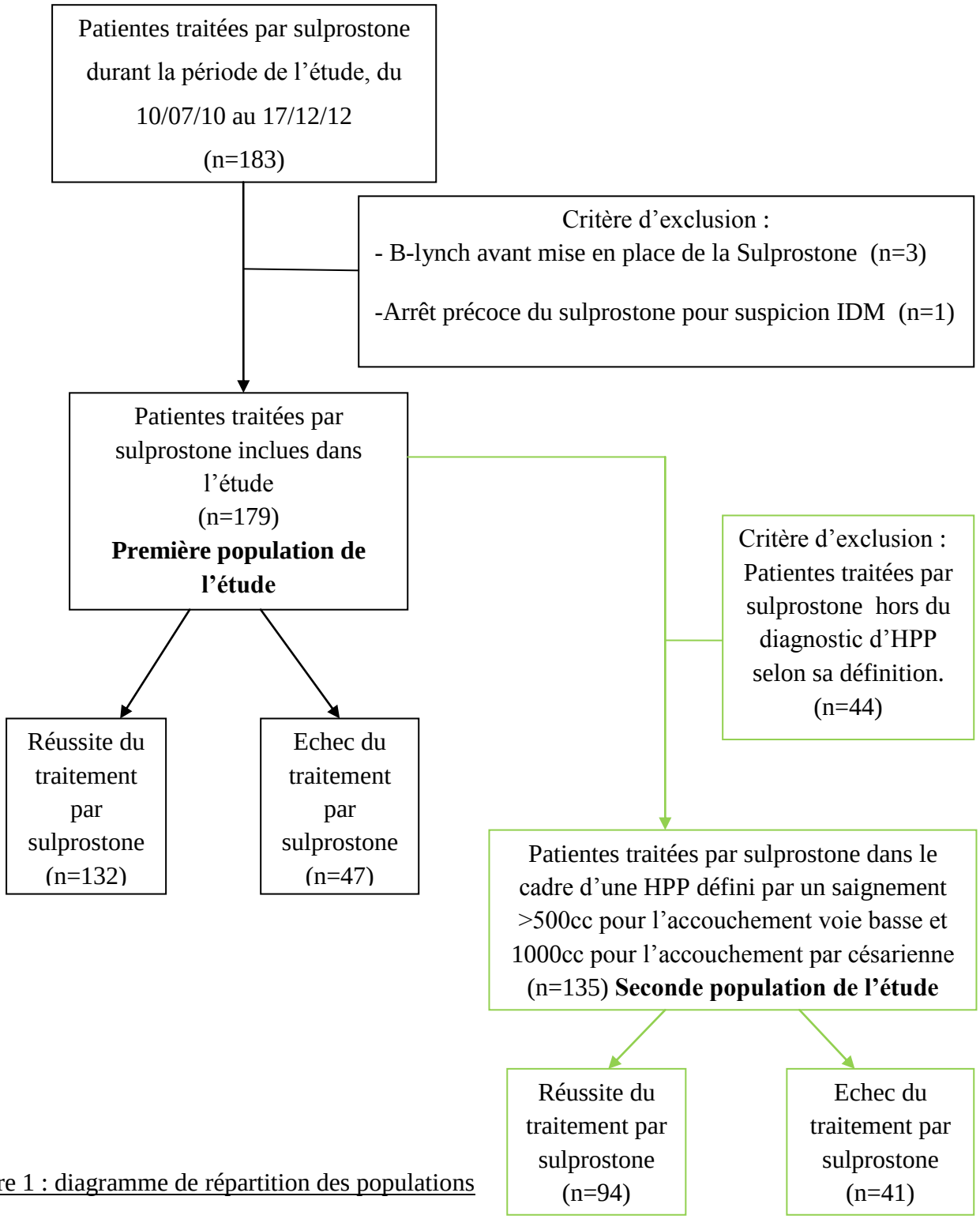

Figure 1 : diagramme de répartition des populations

3.1. Résultats de la première population de 179 patientes

Cette population est composée de 179 patientes traitées par sulprostone. L'hémorragie du post-partum survenait après un accouchement voie basse dans 84 cas (46,9 %) et après une césarienne dans 95 cas (53.1%). L'hémorragie du post-partum était due à une atonie utérine dans 73,7% des cas (n=132), à un non décollement placentaire dans 16,20% des cas (n=29), à une rétention placentaire dans 4,5 % (n=8), à un trouble de la coagulation dans 3,4 % (n= 6), enfin 4 étaient dues à une plaie cervico-vaginale soit 2,2%.

Sur les 179 traitements par sulprostone, 47 se sont soldés par un échec soit 26,3%. L'embolisation est le traitement qui avait fait suite à l'échec pour 29 patientes soit 61,7%. Il y a eu 3 échecs d'embolisation qui ont nécessité une prise en charge chirurgicale (10,3% d'échec) dont une hystérectomie d'hémostase. Le traitement chirurgical a été réalisé en première intention chez 16 patientes (34%), pour deux patientes l'hémorragie a repris dans un second temps, et une embolisation a été réalisée. Enfin deux patientes ont été traitées par tamponnement intra-utérin, soit 4,3%.

3.1.1. Analyse univariée : comparaison des deux groupes, réussite et échec du traitement par sulprostone

3.1.1.1. Facteurs de risque présents avant la grossesse

L'ensemble de ces facteurs de risques est détaillé dans le tableau I. On trouve l'effectif de chaque variable ainsi que leur taux d'échec. On y retrouve l'Odds ratio, l'intervalle de confiance à 95% ainsi que la p value qui a permis d'intégrer les variables lorsque celles-ci étaient inférieures à 0.20.

Parmi les facteurs de risques présents avant la grossesse, les variables retenues pour l'analyse multiavariée étaient l'âge supérieur à 35ans, les patientes 2ème gestes, les patientes 5ème gestes ou plus, et l'antécédent d'échec du sulprostone.

Tableau I : Taux d'échec du traitement par sulprostone en fonction des caractéristiques maternelles générales, dans la population de 179 patientes.

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Âge Maternel	Âge <35 ans	150	36	24,0%			
	Âge > 35 ans	29	11	37,9%	1,9	[0,8-4,5]	0,12
Obésité	IMC <30	148	41	27,7%			
	IMC >30	31	6	19,4%	0,6	[0,2-1,6]	0,34
Origine Ethnique	Caucasienne	150	34	22,7%			
	Africaine	9	5	55,6%	4,3	[1,1-16,8]	0,23
	Maghrébine	13	6	46,2%	2,9	[0,9-9,3]	0,54
	Asiatique	6	2	33,3%	1,7	[0,3-9,7]	0,74
Trouble de la coagulation	Absence de trouble de la coagulation	178	46	25,5%			
	Trouble de la coagulation	1	1	100,0%			0,99
Gestité	Primigeste	66	14	21,2%			
	2ème geste	51	18	35,3%	2,0	[0,9-4,6]	0,19
	3ème geste	27	5	18,5%	0,8	[0,3-2,6]	0,27
	4ème geste	23	5	21,7%	1,0	[0,3-3,3]	0,53
	≥ 5ème e geste	12	5	41,7%	2,7	[0,7-9,6]	0,18
Parité	Nullipare	88	25	28,4%	1,0	[0,5-2,1]	0,35
	Primipare	56	16	28,6%			
	2ème pare	23	4	17,4%	0,5	[0,2-1,8]	0,62
	3ème pare	8	1	12,5%	0,4	[0,04-3,1]	0,46
	≥ 4ème pare	4	1	25,0%	0,8	[0,1-8,6]	0,84
Utérus cicatriciel	Utérus cicatriciel	37	11	29,7%	1,3	[0,6-2,8]	0,59
	Utérus non cicatriciel	142	36	20,1%			
	Unicicatriciel	32	10	31,3%	1,3	[0,6-3,1]	0,52
	Bicicatriciel	5	1	20,0%	0,7	[0,1-6,8]	0,69
Malformation utérine	Utérus non malformé	172	45	26,2%			
	Utérus malformé	7	2	28,6%	1,1	[0,2-6,0]	0,89
Antécédent d'HPP	Pas d'antécédent d'HPP	93	28	30,1%			
	Antécédent HPP	20	5	25,0%	0,8	[0,3-2,3]	0,64
Antécédent d'échec du sulprostone	Pas d'antécédent d'échec du sulprostone	14	2	14,3%			
	Antécédent d'échec du sulprostone	6	3	50,0%	6,0	[0,7-53,7]	0,11

3.1.1.2. Les facteurs de risque de la grossesse

Tableau II : Taux d'échec du traitement par sulprostone en fonction des caractéristiques de la grossesse, pour la population de 179 patientes

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Grossesse multiple	Grossesse simple	153	39	25,5%			
	Grossesse multiple	26	8	30,8%	1,3	[0,5-3,2]	0,57
Macrosomie	Poids de Naissance < à 4000g	145	36	24,8%			
	Poids de Naissance ≥ à 4000g	34	11	32,4%	1,5	[0,6-3,3]	0,37
Hydramnios	Pas d'exès de liquide amniotique	173	47	27,2%			
	Hydramnios	6	0	0,0%	0		0,99
Pré-éclampsie	Pas de pré-éclempsie	165	40	24,2%			
	Pré-éclampsie	14	7	50,0%	3,1	[1,0-9,5]	0,04
Placenta prævia	Placenta non bas insérée	175	46	26,3%			
	Placenta prævia	4	1	25,0%	0,93	[0.02-12]	1.00
Placenta accreta	Placenta non accreta	178	47	26,4%			
	Placenta accreta	1	0	0,0%	0		0,99
HRP	Pas d'hématome rétro placentaire	174	45	25,9%			
	Hématome rétro placentaire	5	2	40,0%	1,9	[0,3-12]	0,49

Le taux d'échec du traitement par sulprostone chez les patientes qui ont développé une pré-éclampsie pendant la grossesse était de 50% (n= 7) contre 26,29% (n=40) si elles n'en ont pas développé. La différence était significative avec p value à 0,04 (OR= 3,13 ; IC [1,03-9,449]). Ce résultat ne nous permet pas de dire que la pré-éclampsie est un facteur de risque d'échec du sulprostone mais il montrait une association entre la présence d'une pré-éclampsie et l'échec du sulprostone. Suite à ce résultat, cette variable a été sélectionnée pour l'analyse multivariée. Cette analyse va déterminer si elle représentait bien un facteur de risque d'échec du sulprostone dans notre population.

3.1.1.3. Les facteurs de risque liés à l'accouchement

Nous avions cherché à connaître les caractéristiques de l'accouchement pouvant influencer l'échec du traitement par sulprostone. Ces variables sont détaillées dans le tableau III. Les variables « accouchement après 41 SA », « accouchement par césarienne », « maturation cervicale », « le déclenchement du travail » et « déchirure périnéale » ont pu intégrer le modèle multivarié.

Tableau III : Taux d'échec du traitement par sulprostone et caractéristiques de l'accouchement, pour la population de 179 patientes

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Terme dépassé	Accouchement avant 41 SA	132	31	23,5%			
	Accouchement après 41 SA	47	16	34,0%	1,7	[0,8-3,5]	0,16
Mode d'accouchement	Voie basse	84	17	20,2%			
	Césarienne	95	30	31,6%	1,8	[0,9-3,6]	0,09
	Césarienne avant travail	51	17	33,3%	2,0	[0,9-4,3]	0,24
	Césarienne pdt le travail	44	13	29,6%	1,7	[0,7-3,8]	0,67
Maturation cervicale	Pas de maturation cervicale	132	38	28,8%			
	Maturation cervicale	47	9	19,2%	0,6	[0,3-1,3]	0,2
Travail déclenché	Travail spontané	94	18	19,1%			
	Travail déclenché	34	12	35,3%	2,3	[1,0-5,5]	0,061
Ocytociques pendant le travail	Pas d'ocytociques pendant le travail	40	9	22,5%			
	Ocytociques pendant le travail	88	21	23,9%	1,1	[0,4-2,6]	0,87
Dose d'ocytocique	Dose d'ocytocique< 4UI	49	11	22,4%			
	Dose d'ocytocique >4UI	39	10	25,6%	1,2	[0,5-2,9]	0,7
Travail Prolongé	Durée du travail <12 heures	83	20	24,1%			
	Durée du travail >12 heures	45	10	22,2%	0,9	[0,4-2,1]	0,81
Chorioamniotite	Absence de Chorioamniotite	179	47	26,3%	0		0
Voie basse instrumentale	Voie basse spontanée	64	13	20,3%			
	Voie Basse instrumentale	20	4	20,0%	1,0	[0,3-3,4]	0,98
Episiotomie	Pas d'épisiotomie	74	15	20,3%			
	Episiotomie	10	2	20,0%	1,0	[0,2-5,1]	0,98
Déchirure périnéale	Périnée intact	54	8	14,8%			
	Déchirure périnéale	30	9	30,0%	2,5	[0,8-7,3]	0,10

3.1.1.4. Les facteurs de risque après l'accouchement

Tableau IV : Taux d'échec du traitement par sulprostone et caractéristique de la délivrance et de l'initiation du traitement, pour la première population

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Retard à la Délivrance	Délivrance < 30 min après l'acct	77	16	20,8%			
	Délivrance > 30 min après l'acct	7	1	14,3%	0,6	[0,07-5,7]	0,68
Retard à l'initiation du traitement	Délai entre dg et traitement < 30 min	147	37	25,2%			
	Délai entre dg et traitement > 30 min	32	10	31,3%	1,4	[0,6-3,1]	0,48

Aucune des deux variables analysées n'a montré un taux d'échec du traitement significativement plus important.

3.1.2. L'analyse multivariée

Une simple analyse univariée nous a permis d'évaluer une éventuelle association entre une variable et le risque d'échec lorsque le *p* était inférieur à 0,05. Cette analyse ne nous a pas permis de déduire qu'une variable était un facteur de risque d'échec du traitement. Elle ignorait la présence et l'association de plusieurs variables chez une même patiente. Seule une analyse multivariée nous a permis de suspecter que les variables sélectionnées précédemment, étaient des facteurs de risque d'échecs du traitement par sulprostone au sein de notre population. Pour cette analyse toutes les variables avec un *p* inférieur à 0,20 ont été sélectionnées. Nous y avions ajouté les variables qui avaient une importance clinique comme « délai entre diagnostic de l'hémorragie et début du traitement supérieur à 30 minutes », « accouchement par césarienne», « césarienne pendant travail », « déclenchement du travail » et « ocytociques pendant le travail ».

Les variables sélectionnées pour l'analyse multivariée sont détaillées dans le tableau V.

Tableau V : L'ensemble des caractéristiques maternelles sélectionné pour l'analyse multivariée dans la population de 179 patientes.

Variables	*p*	Variables	*p*
Âge > 35 ans	0,12	Déchirure périnéale	0,1
2eme geste	0,19	Délai entre dg et traitement > 30 min	0,48
≥ 5eme geste	0,18	Césarienne	0,09
Antécédent d'échec du sulprostone	0,11	Césarienne avant travail	0,24
Pré-éclampsie	0,04	Césarienne pendant le travail	0,67
Accouchement après 41 SA	0,16	Travail déclenché	0,061
Maturation cervicale	0,2	Ocytociques pendant le travail	0,87

Une fois l'analyse multivariée réalisée, une seule variable était significativement plus à risque d'échec du traitement par sulprostone, dans cette population. Il s'agissait de l'âge maternel supérieur à 35 ans avec un *p*=0,04. L'Odds ratio était de 2,8, l'intervalle de confiance était compris entre [1.03-7.06].

3.2. Résultats sur la population de 135 patientes

3.2.1. Analyse univariée : comparaison des deux groupes, réussite et échec du traitement par sulprostone

3.2.1.1. Facteurs de risque présents avant la grossesse

L'ensemble des variables est détaillé dans le tableau VI.

Sur l'ensemble des variables présentes avant la grossesse, seuls « l'âge maternel supérieur à 35 ans » et « antécédent d'échec du sulprostone » ont été sélectionnés pour l'analyse multivariée.

Tableau VI : Taux d'échec du traitement par sulprostone en fonction des caractéristiques maternelles générales, pour la population de 135 patientes

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Âge maternel	Âge <35 ans	113	31	27,4%			
	Âge > 35 ans	22	10	45,5%	2,21	[0,9-5,6]	0,10
Obésité	IMC <30	116	37	31,9%			
	IMC >30	18	4	22,2%	0,61	[0,2-2,0]	0,97
Origine ethnique	Caucasienne	112	31	27,7%			
	Africaine	6	3	50,0%	2,61	[0,5-13,6]	0,46
	Maghrébine	12	6	50,0%	2,61	[0,8-8,7]	0,36
	Asiatique	4	1	25,0%	0,87	[0,1-8,7]	0,52
Trouble de la coagulation	Absence de trouble de la coagulation	134	40	29,9%			
	Trouble de la coagulation	1	1	100,0%			0 ,99
Gestité	Primigeste	52	14	26,9%			
	2 ème geste	38	14	36,8%	1,6	[0,6-3,9]	0,46
	3 ème geste	19	5	26,3%	1	[0,3-3,2]	0,61
	4 ème geste	17	4	23,5%	0,8	[0,2-3,2]	0,44
	≥ 5 ème geste	9	4	44,4%	2,2	[0,5-9,3]	0,31
Parité	Nullipare	68	22	32,4%	0,9	[0,4-2,1]	0,46
	Primipare	38	13	34,2%			
	2 ème pare	19	4	21,1%	0,5	[0,1-1,9]	0,61
	3 ème pare	7	1	14,3%	0,3	[0,04-1,9]	0,41
	≥ 4 ème pare	3	1	33,3%	1,0	[0,08-11,9]	0,73
Utérus cicatriciel	Utérus cicatriciel	22	9	40,9%	1,8	[0,7-4,5]	0,24
	Utérus non cicatriciel	113	32	28,3%			
	Unicicatriciel	20	8	40,0%	1,1	[0,7-3,8]	0,23
	Bicicatriciel	2	1	50,0%	2,5	[0,2-41,7]	0,64
Malformation Utérine	Utérus non malformé	130	40	30,8%			
	Utérus malformé	5	1	20,0%	0,6	[0,1-5,2]	0,61
Antécédent d'HPP	Pas d'antécédent d'HPP	64	22	34,4%			
	Antécédent HPP	19	5	26,3%	0,7	[0,2-2,1]	0,51
Antécédent d'échec du sulprostone	Pas d'antécédent d d'échec du sulprostone	14	2	14,3%			
	Antécédent d'échec du sulprostone	5	3	60,0%	9	[0,9-92,8]	0,06

3.2.1.2. Les facteurs de risque liés à la grossesse

Les différentes variables concernant la grossesse sont détaillées dans le tableau VII. Sur l'ensemble des caractéristiques de la grossesse, seuls « le poids de naissance supérieur à 4000g » et « la pré-éclampsie » ont été sélectionnés pour l'analyse multivariée. Cette première analyse montrait une association entre la pré-éclampsie et l'échec du traitement par sulprostone (p=0.02).

Tableau VII : Taux d'échec du traitement par sulprostone en fonction des caractéristiques de la grossesse pour la population de 135 patientes

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Grossesse multiple	Grossesse simple	115	34	29,6%			
	Grossesse multiple	20	7	35,0%	1,3	[0,5-3,5]	0,63
Macrosomie	Poids de Naissance < à 4000g	110	30	27,3%			
	Poids de Naissance ≥ à 4000g	25	11	44,0%	2,1	[0,9-5,1]	0,10
Hydramnios	Pas d'excès de liquide amniotique	132	41	31,1%			
	Hydramnios	3	0	0,0%			0,99
Pré-éclampsie	pas de pré-éclampsie	124	34	27,4%			
	pré-éclampsie	11	7	63,6%	4,6	[1,3-16,8]	0,02
Placenta prævia	Placenta non bas insérée	133	40	30,1%			
	Placenta prævia	2	1	50,0%	2,3	[0,1-38,1]	0,55
Placenta accreta	Placenta non accreta	134	41	30,6%			
	Placenta accreta	1	0	0,0%			0,99
HRP	Pas d'hématome rétro placentaire	131	39	29,8%			
	Hématome rétro placentaire	4	2	50,0%	2,4	[0,3-17,4]	0,40

3.2.1.3. Les facteurs de risque liés à l'accouchement :

L'ensemble des variables de l'accouchement étudié est détaillé dans le tableau VIII. Les variables sélectionnées pour l'analyse multivariée étaient « l'accouchement après 41 SA », « l'accouchement par césarienne », « l'accouchement par césarienne pendant travail », « le déclenchement du travail », « une dose d'ocytociques pendant le travail supérieure à 4 UI » et « les déchirures périnéales ». Les *p* et les Odds ratio sont détaillés dans ce tableau VII, cette première analyse montrait une association entre « l'accouchement par césarienne », « le déclenchement du travail » et « l'échec du traitement par sulprostone » avec des $p < 0.05$.

Tableau VII : Taux d'échec du traitement par sulprostone et caractéristiques de l'accouchement

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Terme dépassé	Accouchement avant 41 SA	103	27	26,2%			
	Accouchement après 41 SA	32	14	43,8%	2,2	[1,0-5,0]	0,06
Mode d'accouchement	Voie basse	83	17	20,5%			
	Césarienne	52	24	46,2%	3,3	[1,6-7,1]	0,002
	Césarienne avant travail	31	14	45,2%	3,2	[1,3-7,8]	0,23
	Césarienne pendant le travail	21	10	47,6%	3,5	[1,3-9,7]	0,17
Maturation cervicale	Pas de maturation cervicale	100	33	33,0%			
	Maturation cervicale	35	8	22,9%	0,6	[0,3-1,5]	0,26
Travail déclenché	Travail spontané	75	15	20,0%			
	Travail déclenché	29	12	41,4%	2,8	[1,1-7,2]	0,03
Ocytociques pendant le travail	Pas d'ocytociques pendant le travail	36	8	22,2%			
	Ocytociques pendant le travail	68	19	27,9%	1,4	[0,5-3,5]	0,53
Dose d'ocytocique	Dose d'ocytocique< 4UI	40	9	22,5%			
	Dose d'ocytocique >4UI	28	10	35,7%	1,9	[0,8-4,9]	0,17
Travail Prolongé	Durée du travail <12 heures	72	18	25,0%			
	Durée du travail >12 heures	32	9	28,1%	1,2	[0,5-3,0]	0,74
Chorioamniotite	Absence de Chorioamniotite	135	41	30,4%			
Voie basse instrumentale	Voie basse spontanée	63	13	20,6%			
	Voie Basse instrumentale	20	4	20,0%	1,0	[0,3-3,4]	0,95
Episiotomie	Pas d'épisiotomie	73	15	20,5%			
	Episiotomie	10	2	20,0%	1,0	[0,2-5,0]	0,96
Déchirure périnéale	Périnée intact	53	8	15,1%			
	Déchirure périnéale	30	9	30,0%	2,4	[0,8-7,1]	0,11

3.2.1.4. Les facteurs de risque après l'accouchement

Les caractéristiques du post-partum immédiat sont détaillées dans le tableau XI. Aucune des deux variables étudiées n'a montré un taux d'échec du traitement significativement plus élevé. Ces deux variables n'ont donc pas pu atteindre le modèle multivarié par ce biais.

Tableau IX : Taux d'échec du traitement par sulprostone et caractéristiques de la délivrance et de l'initiation du traitement, pour la population de 135 patientes

Facteurs de risque étudiés	Caractéristiques de la population	Effectifs globaux	Effectifs échec	Taux d'échec	Odds ratio	IC à 95%	*p*
Retard à la délivrance	Délivrance < 30 min après l'accouchement	76	16	21,1%			
	Délivrance > 30 min après l'accouchement	7	1	14,3%	0,6	[0,07-5,6]	0,67
Retard à l'initiation du traitement	Délai entre dg et traitement < 30 min	103	31	30,1%			
	Délai entre dg et traitement > 30 min	32	10	31,3%	1,6	[0.5-2.5]	0,90

3.2.2. L'analyse multivariée

Pour réaliser cette analyse multivariée nous avions sélectionné l'ensemble des variables qui avaient une p value inférieure à 0,20. Ensuite ont été ajoutées les variables qui présentaient un intérêt clinique, « délai entre diagnostic de l'hémorragie et début du traitement supérieur à 30 minutes », « accouchement par césarienne», « césarienne pendant travail », « déclenchement du travail » et « ocytociques pendant le travail ». Les variables qui ont été analysées sont décrites dans le tableau X.

Tableau X : Ensemble des variables sélectionnées pour l'analyse multivariée dans la seconde population

Variables	*p*	Variables	*p*
Âge > 35 ans	0,10	Dose d'ocytocique >4UI	0,17
Antécédent d'échec du sulprostone	0,06	Déchirure périnéale	0,11
Poids de Naissance ≥ à 4000g	0,1	Délai entre dg et traitement > 30 min	0,9
Pré-éclampsie	0,02	Césarienne avant travail	0,23
Accouchement après 41 SA	0,06	Césarienne pendant travail	0,17
Césarienne	0,002	Ocytociques pendant le travail	0,53
Travail déclenché	0,03		

Une fois l'analyse multivariée réalisée, « l'accouchement par césarienne » et « l'accouchement après 41 semaines d'aménorrhée » étaient significativement plus à risque d'échec du traitement. Pour « l'accouchement par césarienne » la p value était égale à 0,03,

l'Odds ratio était égal à 3,4 et l'intervalle de confiance était compris entre [1,1-0,7]. Pour « l'accouchement après 41 SA » la p value était de 0,04, l'Odds ratio était de 2,9 et l'intervalle de confiance était compris entre [1,0-7,8]. Toutes les autres variables ressortaient avec un *p* supérieur à 0,05, elles n'étaient pas retrouvées comme facteur de risque d'échec du traitement dans notre étude.

ANALYSE & DISCUSSION

4. Discussion

4.1. Critiques de l'étude

Ce travail avait pour but d'évaluer l'existence d'éventuels facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone. Seules les variables « âge maternel supérieur à 35 ans », « terme dépassé » et «accouchement par césarienne » ont été retrouvées comme facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone au sein de notre population.

Cette étude était rétrospective, ce qui la rendait dépendante des informations disponibles dans les dossiers obstétricaux. Néanmoins, les informations du dossier informatique ont été soigneusement complétées par une recherche au sein des dossiers obstétricaux papier et des dossiers d'anesthésie. Ce qui a permis une perte d'information minimale.

Le fait que cette étude soit uni-centrique représentait aussi un point faible car elle était très dépendante des pratiques et de la prise en charge des parturientes au sein de cet établissement. De fait, les caractéristiques de la population et les causes de l'HPP n'étaient pas forcément représentatives des caractéristiques d'une population régionale et encore moins nationale. La réalisation de cette étude au sein de plusieurs centres aurait probablement permis d'avoir une population plus représentative de la population française. Il en est de même pour la prise en charge de l'HPP qui peut être différente dans les hôpitaux universitaires par rapport aux autres hôpitaux publics ou cliniques privées [27,28].

Dans notre population, la quantification des pertes sanguines était peu respectée pour un certain nombre d'accouchements, en particulier voie haute. Nous avions donc réalisé cette étude sur deux populations afin de diminuer les biais de l'étude. Au final, un biais persiste car les résultats des deux populations étaient différents. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la première population était probablement diluée par un certain nombre d'HPP qui ne nécessitait peut être pas ce traitement. Le taux de réussite du traitement dans la première population était alors surévalué, à l'inverse il est possible qu'un certain nombre d'HPP a été exclu à tort de la seconde population, lorsque le traitement n'a été anticipé que de quelques minutes avant que les pertes sanguines n'excèdent 1000ml.

Malgré le nombre assez important de variables étudiées, il aurait été judicieux d'ajouter l'utilisation ou non de drogues utéro-relaxantes (sulfate de magnésium,

anesthésique halogéné, β mimétiques), car elles peuvent être étroitement liées à d'autres variables comme la pré-éclampsie.

Cette étude présentait quelques avantages avec une cohorte relativement importante de 179 patientes mais aussi par un nombre de variable étudié qui englobait pratiquement la totalité des facteurs de risque possibles de l'ante-partum au post-partum. De plus, elle ne s'est pas concentrée uniquement sur l'accouchement voie basse mais elle a comparé le risque d'hémorragie sévère du post-partum en fonction du mode d'accouchement ce qui n'est pas le cas de certaines études [27,29].

4.2. Incidence de l'hémorragie du post-partum

Sur la période étudiée, le taux d'HPP dans notre maternité était de 9.54%. Ce taux d'HPP était légèrement supérieur à celui décrit dans l'étude de Dupont *et al.* Menée au sein de 106 maternités françaises, de six réseaux de périnatalité, le taux moyen était de 6,4% [2]. Ce taux regroupait les HPP diagnostiquées cliniquement et les HPP diagnostiquées biologiquement, définies dans leur étude comme une perte peripartum d'Hb > 2g/dl. Si l'on s'en tenait uniquement au diagnostic clinique, le taux d'HPP était de 4,5% soit deux fois moins important que dans notre étude. Cependant, le profil de l'HPP décrit au sein de notre maternité restait cohérent avec celui des maternités françaises en général, car dans les 106 maternités qui avaient participé à cette étude, le taux d'HPP variait de 6,1% à 13,1%.[2]

Dans notre étude, sur les 709 hémorragies du post-partum observées sur cette période, 25,8% ont nécessité un traitement par sulprostone. Cette étude fait le constat qu'une hémorragie sur quatre était résistante aux utérotoniques de première intention. Ce résultat peut paraître élevé or ce taux est à l'image de ce qui peut s'observer au sein des maternités françaises. En effet, Schmitz *et al* ont montré dans leur étude menée sur la même cohorte que Dupont, que 33.9% de ces HPP avaient nécessité un traitement par sulprostone [28]. De plus, il faisait également le constat que ce traitement était insuffisamment prescrit car seul 53,5% des HPP sévères (définies comme la réalisation d'une embolisation, d'une chirurgie d'hémostase, d'un transfert dans une unité de réanimation, d'une transfusion ou comme une perte d'Hb≥ 4g/dl) ont été traitées par sulprostone. [28]. Ce constat est très préoccupant et reste à vérifier au sein de notre maternité en particulier pour les hémorragies non diagnostiquées.

Dans notre étude, l'hémorragie du post-partum nécessitait une prise en charge invasive dans 0.69% des accouchements. L'étude SPHERE menée dans la région où nous avons mené la nôtre, rapportait un taux d'HPP graves de 0.86% en 2005 et 0.80% en 2002 [30]. Ce taux était légèrement plus élevé que dans notre étude mais l'HPP grave était définie comme la nécessité de recours à une embolisation, une chirurgie d'hémostase, une transfusion ou une diminution de l'hémoglobine de plus de 4g/dl en peripartum. La nécessité d'une transfusion et une perte d'hémoglobine de plus de 4g/dl est possible sans échec du traitement par sulprostone, ceci pouvait expliquer un taux légèrement plus élevé. Devant cette différence, nous pourrions presque dire que la nécessité de recourir à de tels traitements était semblable sur ces différentes années étudiées.

L'atonie utérine était la principale cause d'hémorragie du post-partum (73 ,7%). Elle est en générale la cause la plus fréquemment retrouvée dans l'ensemble des études. [2,26,30]. Toutefois, ce taux d'atonie était en général légèrement moins élevé. Dans l'étude de Goffinet et al. ce taux était de 64,6% et de 60 % dans l'étude SPHERE [26]. Nous avons probablement majoré ce taux d'atonies utérines, étant donné qu'en l'absence étiologie clairement documentée dans le dossier, il était considéré que l'HPP était due à une atonie utérine. Cette explication est plus vraisemblable que de supposer que les hémorragies par atonie étaient plus résistantes au traitement de première intention. Pour ce qui est des autres étiologies leurs taux étaient semblables à ceux décrits par Goffinet *et al*. Dans leur étude, la deuxième cause d'HPP était le non décollement placentaire (21,6%) tout comme dans notre étude (16,2%). La troisième cause était la délivrance incomplète avec un taux de 9,5% ; dans notre étude, ce taux était de 4,5%. Enfin, les plaies cervico-vaginales ont été responsables de l'HPP dans 2,2% des cas dans notre étude contre seulement 0,5% dans l'étude de Goffinet *et al*.[26].

Le taux d'échecs du traitement par sulprostone était de 26,26%, dans notre étude. Goffinet *et al* avaient décrit un taux deux fois moins important, de 11% [26]. Schmitz *et al.* décrivaient un taux d'échecs de 16,6% dans leur étude multicentrique. Ce taux plus important d'échecs du traitement par sulprostone dans notre étude est difficile à comprendre car il paraît mieux utilisé que dans les deux études citées ci-dessus. En effet, 51,8% des traitements par sulprostone étaient initiés plus de 30 minutes après le diagnostic d'hémorragie dans l'étude de Schmitz *et al*. [28]. Goffinet *et al.* remarquaient que 40% des échecs avaient reçu du sulprostone plus de 30 minutes après le diagnostic d'hémorragie. Ils

en arrivaient à la conclusion que le risque d'échec du traitement était 8,3 fois plus important passé ce délai [26]. Dans notre étude et grâce au protocole du service, l'initiation du traitement passé ce délai était beaucoup plus rare, puisqu'il concernait 18% de la population et 20% des échecs. Pour expliquer ce taux d'échecs deux fois plus important nous pouvons supposer que notre population présentait peut être plus de facteurs de risque d'échec de ce traitement, c'est ce que nous avons essayé de déterminer.

4.3. Comparaison de nos résultats aux autres études

Nous avons cherché à connaître l'impact de l'âge maternel sur l'échec du traitement par sulprostone. Cette variable est ressortie comme facteur de risque d'échec du traitement dans notre première population de 179 patientes, avec un *p* à 0,03. La probabilité que le traitement par sulprostone se solde par un échec était de 2,8 fois plus important lorsque la patiente était âgée de plus de 35 ans. L'âge reste un grand responsable de la mortalité maternelle par hémorragie. Subtil.D *et al.* déclaraient que passé 35 ans le risque de décès maternel par hémorragie était trois fois plus important que pour les femmes avec un âge compris entre 25 et 29 ans et 5.2 fois par rapport aux femmes âgées de 20 à 24 ans [4]. Goffinet *et al.* avaient trouvé un taux d'échec du traitement par sulprostone significativement plus important chez les patientes de plus de 35 ans [26]. Dans notre seconde population de 135 patientes, l'âge maternel supérieur à 35 ans, n'était pas ressorti comme facteur de risque d'échec du traitement par Sulprostone. Face à cette discordance entre les deux populations, nous en avons conclu que ce premier résultat était un facteur de confusion dans notre étude. Il est probablement ressorti significatif de l'analyse multivariée grâce à l'absence de certaines variables, qui n'ont pas pu être intégrées par l'analyse univariée.

Nous nous sommes intéressés à l'origine ethnique des patientes, pour savoir si celle-ci avait un impact sur le risque d'échec de ce traitement. Le taux d'échec chez les patientes d'origine africaine était supérieur à celui des patientes caucasiennes (55% vs 23%). Le taux d'échec pour les patientes d'origine maghrébine était de 46%. Néanmoins la différence n'était pas significative à l'analyse univariée. Ce résultat s'expliquait par le fait que la région où nous avons menée notre étude, est une région avec un faible taux d'immigration, donc la puissance des populations d'origine africaine ou maghrébine était trop faible pour ressortir comme significativement à risque d'échec du traitement.

Cependant, les OR étaient respectivement de 4,3 et 2,9. Il pourrait être intéressant de réétudier cette variable dans une population plus représentative de la population nationale. Subtil *et al.* déclaraient que le risque de décès maternel par hémorragie était huit fois plus important chez les patientes d'origine africaine. Ils reprenaient des études réalisées aux Etat Unis, ces chiffres étaient donc à nuancer du fait de la différence d'accès aux soins entre les ethnies [4]. D'autres études comme celles de Al-Zirqi *et al.* ou Combs *et al.* [29,31ont montré un risque plus important d'HPP sévère chez les patientes originaires d'Asie du Sud-Est, mais ici encore l'effectif de cette population était insuffisant pour l'étudier dans de bonnes conditions. Le taux d'échec était là aussi supérieur à celui retrouvé chez les caucasiennes.

Dans notre population, une seule des 179 patientes présentait une maladie de la coagulation. Cette patiente avait une maladie de Von Willebrand ; elle a été traitée par sulprostone et ce traitement s'est soldé par un échec. En prenant la prévalence de ces maladies (0,1à 1%) [32], il apparaît clairement qu'une population bien plus importante que la nôtre est nécessaire pour exploiter une telle variable de manière statistique. Néanmoins, la maladie de Willebrand a déjà été décrite comme facteur de risque d'HPP sévère par Al-Zirqi *et al.* en 2008(≥ 1500ml ou transfusion sanguine) avec un OR à 3,3 [31].

La présence d'un utérus cicatriciel ne semblait pas être un facteur risque d'échec du traitement par sulprostone dans notre étude. Nous avons également essayé de voir si le risque d'échec augmentait avec le nombre de cicatrices sur l'utérus mais trop peu de patientes présentaient un utérus multicicatriciel , il était donc plus intéressant de considérer dans notre étude, la présence d'un utérus cicatriciel ou non opéré. Dans son essai randomisé contrôlé au sein de 106 maternités, Dupont *et al.* montraient que la présence d'un utérus cicatriciel était un facteur de risque d'HPP sévère (définie comme la réalisation d'une embolisation, d'une chirurgie d'hémostase, d'un transfert dans une unité de réanimation, d'une transfusion ou d'une perte d'Hb≥ 4g/dl) avec un OR de 1,9 [2]. Al-Zirqi *et al.* montraient un sur-risque avec un OR à 2,2 [31].

Les patientes qui présentaient un antécédent d'HPP, ne semblaient pas être plus à risque d'échec du traitement pas sulprostone dans notre étude. La présence de cet antécédent était retrouvé comme facteur de risque HPP grave dans l'étude de Dupont *et al.*

avec un OR à 3,5. Nous avons poussé la recherche en s'intéressant aux antécédents d'échec du sulprostone, cette variable a été sélectionnée pour l'analyse multivariée mais elle n'est pas ressortie au final comme facteur de risque d'hémorragie. Cependant, le taux d'échec chez les patientes qui avaient un antécédent d'échec au sulprostone était de 50%. Nous pouvons imaginer que ce manque de significativité peut être dû à un manque de puissance étant donné que seulement 6 patientes présentaient cet antécédent. Devant ce fort taux, nous pensons qu'il est préférable de rester prudent et de bien encadrer ces naissances, par une anticipation maximale de l'HPP sévère. Il paraîtrait intéressant de réétudier cette variable sur une plus grande population.

Nous avions étudié les facteurs de distension utérine connus pour être des facteurs de d'HPP. Les grossesses multiples montraient un taux d'échec légèrement supérieur du traitement par sulprostone mais en aucun cas significativement supérieur, elle n'a donc pas intégré le modèle multivarié. Pour ce qui est de la macrosomie, le taux d'échec était nettement supérieur (44% contre 27% en l'absence de macrosomie), cette variable a pu intégrer le modèle multivarié, mais elle n'est pas ressortie comme facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone après cette analyse. Pour ce qui est de la variable hydramnios, aucun des traitements initiés avec la présence de cette variable ne s'est soldé par un échec, elle n'a donc pas pu être étudiée dans cette étude.

Les grossesses multiples ont été décrites par Dupont *et al.* et Al-Zirqi *et al.* comme des risques d'HPP graves. D'après leurs résultats, il y avait 4 fois plus de risques que l'HPP nécessite une prise en charge invasive ou une transfusion sanguine lorsque la grossesse était multiple [2]. Dans l'étude de Al-Zirqi il y avait également 2 fois plus de risques de pertes excédant 1500ml en cas de grossesses multiples [31]. Ces deux mêmes études rapportaient un risque plus important d'HPP graves en cas de macrosomie, avec un Odds ratio à 6,8 pour un poids de naissance supérieur à 4000 kg pour l'étude de Dupont *et al.* et un OR de 1,93 pour un poids de naissance ≥ 4500g dans l'étude de Al-Zirqi *et al.* [2,31].

Dans notre étude et comme dans de nombreuses études la macrosomie est définie comme un poids de naissance supérieur à 4000g. Mais rappelons que le but de cette étude était de définir des facteurs de risque afin que les équipes puissent anticiper et se préparer à l'éventuelle survenue d'HPP graves nécessitant une prise en charge invasive. Or nous savons que l'organisation en salle de travail ne permet pas toujours la pesée du nouveau-né

immédiatement après la naissance, et même si cela était possible, elle ne permettrait qu'une anticipation bien modeste. Il aurait pu être judicieux d'évaluer le risque d'échec du traitement en fonction de l'estimation de poids fœtal du troisième trimestre. Il aurait alors fallu prendre en compte la marge d'erreur de l'échographie et finalement évaluer l'impact de deux estimations de poids fœtal (4000 g et 4250 g) sur le risque d'échec du traitement par sulprostone. Jolly *et al.* avaient montré que les mères d'enfant avec une EPF ≥ 90eme percentile étaient plus à risque d'HPP que les mères donnant naissance à un enfant estimé entre le 10ème et le 90^{éme} percentile [33].

Goffinet *et al.* avaient remarqué que le taux d'échec était plus fréquent lorsque la patiente avait une cause surajoutée à l'atonie utérine [26]. Ils citaient entre autre la pré-éclampsie. Nous avons donc cherché à connaître l'impact de la pré-éclampsie sur l'échec du traitement par sulprostone. Dans notre étude, le taux d'échec chez les femmes qui avaient fait une pré-éclampsie était de 63.6%. L'analyse univariée montrait donc une association entre pré-éclampsie et échec du traitement par sulprostone avec un OR à 4,6. Une fois la régression statistique multivariée réalisée, la pré-éclampsie ne ressortait pas comme un facteur de risque isolé d'échec du traitement. Combs *et al.* avaient déjà décrit cette variable comme un risque d'HPP sévère (perte de plus de 10 points de l'hématocrite) et ce quel que soit le mode d'accouchement. Le taux d'HPP sévère était 5 fois plus important dans l'accouchement voie basse et 2 fois plus important en cas de césarienne [29, 34].

Dans notre étude, le taux d'échec était plus important en cas de placenta prævia car 50% des traitements se sont soldés par un échec. Néanmoins, la différence n'était pas significative car l'effectif de femmes avec un placenta prævia était trop faible (n=2). Il est important de souligner que cet effectif était plus important dans la première population (n=4). Dans notre maternité, une femme sur deux était traitée par sulprostone, avant même que l'HPP soit clairement établie selon sa définition, si celle-ci avait eu un placenta praevia pendant sa grossesse. Ceci peut être expliqué par une bonne connaissance des obstétriciens du risque d'HPP sévère chez les femmes présentant un placenta praevia. En effet, l'existence d'un placenta prævia a été décrite comme un risque important d'HPP sévère dans de nombreuses études. Dans celle de Dupont *et al.*, une HPP sur deux s'était

compliquée en HPP grave lorsque le placenta était praevia [2]. Cette insertion placentaire a également était décrite comme responsable d'un taux d'hystérectomie d'hémostase important variant de 1 à 5 % suivant les auteurs [35].

Dans notre étude, nous n'avions pas pu étudier l'impact du placenta accreta sur l'échec du traitement par sulprostone puisqu'un seul cas de placenta accreta a été décrit, et le traitement avait stoppé les saignements pathologiques. Dans l'étude de Dupont *et al.*, 87% des HPP dues à un placenta accreta s'étaient compliquées en HPP sévère [2].

Nous savons qu'un certain nombre d'HPP peut être directement lié au déroulement du travail et de l'accouchement. Il nous a paru intéressant de connaître l'impact du travail et de l'accouchement sur le risque d'échec du traitement par sulprostone. Lorsque la naissance avait lieu après 41 SA, le taux d'échec du traitement était plus important (26,2% VS 43,8%). Cette variable a été intégrée au modèle multivarié, elle est ressortie comme facteur de risque d'échec du traitement (p=0,04). La probabilité que le traitement échoue lorsque la grossesse s'était prolongée au-delà du terme théorique était 2,8 fois plus importante. Dupont et al. avaient également montré un risque plus important d'HPP grave lorsque l'accouchement se produisait à un terme excédant 41SA. Dans son étude, il y avait 1,3 fois plus d'HPP graves après 41SA [2].

Nous avons cherché à connaitre l'impact du mode d'accouchement sur le risque d'échec du traitement, le taux d'échec était bien plus important en cas d'accouchement par césarienne (46,2% VS 20,5%). Cette variable est ressortie comme facteur de risque d'échec du traitement par sulprostone après la régression statistique multivariée (p=0,03). La probabilité que le traitement échoue était 3,4 fois plus importante lors de l'accouchement par césarienne. L'accouchement par césarienne est déjà largement documenté comme facteur de risque d'HPP grave. Dans l'étude de Al-Zirqi *et al.*, il y avait 2,5 fois plus d'HPP graves lors de l'accouchement par césarienne [31]. Schmitz *et al.* avaient montré que les HPP après une césarienne étaient plus résistantes aux utérotoniques de première intention. Effectivement, dans leur étude 80,1% des HPP par atonie après une césarienne ont nécessité un traitement par sulprostone contre seulement 27,9% après un accouchement voie basse [28]. Ils ont également remarqué qu'il y avait plus d'échec du traitement après un accouchement par césarienne car 26,1% de ces accouchements avaient nécessité un traitement de troisième ligne (embolisation, chirurgie conservatrice,

hystérectomie hémostase) contre seulement 13% après un accouchement voie basse [28]. Nous constatons que dans notre étude les taux d'échec du traitement sont presque deux fois plus importants que dans l'étude de Schmitz *et al.* Cela s'explique par le fait que dans leur étude, seuls les traitements par sulprostone pour une HPP par atonie étaient retenus. Or, dans notre étude l'ensemble des étiologies a été étudié.

Il nous paraissait intéressant d'étudier la différence d'échec du traitement suivant le mode de césarienne. Aucun type de césariennes n'était plus à risque que l'autre, les taux d'échecs étaient semblables à celui de la césarienne en générale (césarienne : 46,2% ; césarienne avant travail : 45,2% ; césarienne pendant travail : 47,6%). Mais les effectifs étaient moins importants car nous avions séparé les deux types de césariennes, seule la césarienne pendant travail a pu intégrer le modèle multivarié. Dupont *et al.* avaient montré dans son étude un risque 2,2 fois plus important d'HPP grave en cas de césarienne pendant travail [2]. Seules les femmes en travail avaient été inclues à cette étude, les césariennes avant travail n'avaient pas pu être comparées aux autres modes d'accouchements. Al-Zirqi *et al.* avaient montré un risque 3,6 fois plus important d'HPP grave en cas de césarienne en urgence, ce risque était 2,5 fois plus important en cas de césarienne avant travail [31]. Ce risque d'HPP grave est un argument supplémentaire pour que les établissements s'efforcent de réaliser un taux minimum de césariennes. Cet effort pourrait passer par la mise en place et l'utilisation d'une surveillance de deuxième ligne du bien être fœtal (PH ou lactate) afin de diminuer le nombre de césariennes en urgence [36].

On a cherché à connaître l'impact du déclenchement du travail sur le risque d'échec du sulprostone. La maturation cervicale n'était pas associée à un risque plus important d'échec du traitement. Ce n'était pas le cas du déclenchement du travail, qui était associé à un risque plus important d'échec du traitement (p=0,03) lors de l'analyse univariée. Finalement, il n'est pas ressorti comme facteur de risque après régression statistique multivariée. Khireddine *et al.* s'étaient intéressés au risque d'HPP chez les patientes à bas risque après déclenchement du travail. La grossesse à bas risque était définie comme l'absence de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, de chorioamniotite, d'hypertension artérielle, de HELLP syndrome et de placenta praevia. Ils ont inclus 4450 patientes présentant une HPP dont 1125 étaient définies comme graves. Ils ont pu conclure que la maturation cervicale et le déclenchement du travail étaient liés à un sur-risque d'HPP grave (OR=1,4 pour la maturation cervivale et 1,6 pour le déclenchement par ocytocine) [37]. Dupont *et al.* faisaient le même constat dans leur étude, puisqu'ils retrouvaient 1,2 fois

plus de risque d'HPP sévère lorsque le travail était déclenché (ocytocique ou prostaglandine) [2]. Al-Zirqi *et al.* retrouvaient également un taux 1,6 fois plus important [31].

Dupont *et al.* décrivaient un taux d'HPP graves plus important lorsque le travail était dirigé avec de l'ocytocine (OR=1, 3) [2]. Nous avons cherché à connaître le retentissement du Syntocinon® sur l'échec du traitement par sulprostone. L'utilisation d'ocytociques était associée à un taux d'échec légèrement supérieur mais pas de manière significative (22,2% VS 27,9%). Dans notre population, 69% des femmes avaient reçu de l'ocytocine pendant le travail. La quantité de Syntocinon® administrée était très variables, nous avons donc affiné notre recherche en étudiant le risque d'échec chez les patientes ayant reçu un fort taux d'ocytocine. Ce fort taux d'ocytocine avait été défini par plus de 4 UI d'ocytocine pendant le travail. Ce seuil a été choisi en référence à l'étude de Belghiti *et al.* qui avaient trouvé un risque d'HPP sévère (chute de Hb>4g/dl ou la nécessité d'une transfusion sanguine) 2,1 fois plus important passé ce seuil [38]. Pour les patientes qui ont reçu cette dose d'ocytocine, le risque d'échec du traitement était plus important (22,5% VS 35,7%). Cette variable a donc pu intégrer le modèle multivarié mais elle n'est pas ressortie comme facteur de risque d'échec au sein de notre population. On pourrait supposer que ce manque de significativité est dû à un manque de puissance car seulement 68 patientes ont reçu de l'ocytocine pendant le travail et 28 patientes une dose supérieure à 4UI. Il semblerait tout de même que le risque d'échec du traitement était plus sensible à la dose d'ocytocine qu'à sa seule présence. Ce constat avait déjà été fait par Belghiti *et al.* dans leur vaste étude prospective portant sur 890 HPP sévères [38]. Ces résultats doivent sensibiliser les praticiens sur l'utilisation du Syntocinon® et les amener à toujours utiliser la dose minimale nécessaire.

Le travail long a été détaillé comme facteur de risque d'HPP sévère par Dupont *et al.* et Combs *et al.* [2]. Dans notre étude, le taux d'échec était semblable quel que soit la durée du travail.

La présence d'une chorioamniotite a déjà été documentée comme une caractéristique des hémorragies résistantes aux prostaglandines [34, 39]. Il a été impossible d'étudier cette variable dans notre étude car aucune des suspicions de chorioamniotite n'a été affirmée à l'examen d'anatomo-pathologie. Cependant, 10 patientes présentaient une

hyperthermie pendant le travail. Stone *et al.* avaient montré que le taux d'HPP graves était deux fois plus important si la patiente avait présenté une hyperthermie pendant le travail [40]. Il aurait pu être intéressant d'étudier le lien entre hyperthermie et échec du traitement par sulprostone.

Les caractéristiques de l'expulsion ont également été détaillées dans notre étude.

Le taux d'échec lors d'une voie basse instrumentale était semblable à celui de la voie basse spontanée. Cette variable a pourtant été largement décrite comme facteur de risque d'HPP sévère en particulier par Dupont *et al.* qui montraient un risque 2,3 fois plus important [2]. Al-Zirqi *et al.* avaient détaillé le risque d'HPP sévère en fonction du type d'instrument utilisé. Ils retrouvaient un risque 1,9 fois plus important en cas de forceps et 1,8 fois plus important en cas de ventouse [31].

Les lésions de la filière génitale ont été étudiées, nous avons séparé l'épisiotomie et les déchirures vaginales. L'épisiotomie n'était pas associée à un risque plus important d'échec du sulprostone. Or, il y avait un taux d'échec plus important en cas de déchirure vaginale (15,1% Vs 30%). Cette variable a été intégrée à l'analyse multivariée, elle n'est pas ressortie comme facteur de risque. Ces résultats ne sont pas en accord avec la littérature qui montre un taux d'HPP graves plus important en cas d'épisiotomie [2, 29]. Seuls Combs *et al.* avaient trouvé un taux d'HPP sévères plus important en cas de déchirure vaginale (OR=2,1). Ce risque restait bien inférieur à celui qui était associé à l'épisiotomie (OR=4,7). La majorité des études évaluant le traitement par sulprostone, excluaient les HPP dues à une plaie cervico-vaginale et se contentaient de l'étudier chez les HPP par atonie. Il nous paraîtrait intéressant de réétudier ces variables dans des études prospectives à cohorte importante car les plaies cervico-vaginales peuvent être responsables d'une hémorragie importante pouvant entraîner une atonie utérine secondaire nécessitant un traitement par sulprostone.

Il est aussi intéressant, de souligner que malgré un manque de significativité à l'analyse multivariée, 6 des 8 variables sélectionnées par l'analyse univariée étaient des variables du travail et de l'accouchement. Nous pouvons voir par ce résultat l'impact de nos pratiques sur le risque d'HPP sévère. De plus, même si elles ne ressortent pas comme facteur de risque de façon individuelle, leur association est probablement plus responsable d'une morbidité plus importante, d'où l'importance de ne jamais minimiser l'association de ces facteurs de risque.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques de la délivrance et de l'initiation du traitement sur le taux d'échec de celui-ci. Il y avait seulement 7 cas de délivrance après 30 minutes (8,3 % des accouchements voie basse). Combs *et al.* trouvaient dans leur étude, 9,6% de délivrances après 30 minutes. L'augmentation de la durée de la troisième phase de travail était le facteur le plus à risque d'HPP sévère avec un OR à 7,6. Dans notre étude, une prolongation de la troisième phase n'était pas associée à un sur-risque d'échec du traitement. Seulement 7 cas ont été identifiés et dans un seul cas ce traitement s'est soldé par un échec. Nous pouvons imaginer que cette différence vient du fait que dans notre étude, le délai moyen des retards à la délivrance restait proche de 30 minutes car dans la plupart des cas ce délai a été dépassé mais de quelques minutes seulement, ce qui n'était pas le cas des autres études [29].

Nous avions étudié le délai entre le diagnostic d'HPP et l'initiation du traitement. Il était supérieur à 30 minutes dans 18% des cas. Dans l'étude SPHERE, ce taux était de 30% en 2005, mais on ne peut pas en déduire une amélioration de la mise en place du traitement car l'étude SPHERE regroupait l'ensemble des maternités de Basse-Normandie. Toutefois, ce pourcentage de retard à l'initiation du traitement reste bien inférieur à ce qui a été décrit dans d'autres études représentatives de l'utilisation du traitement à l'échelle multi-régionale. Schmitz *et al.* ont montré dans son étude menée au sein de 6 réseaux de périnatalité que le traitement par sulprostone était initié dans un délai de 30 minutes dans seulement 48,2% des situations [28].

Dans notre étude, et contrairement à ce qu'avaient montré Goffinet *et al.*, l'initiation du traitement plus de 30 minutes après le diagnostic d'hémorragie n'était pas retrouvé comme facteur de risque d'échec de celui-ci. Nous pouvons émettre la même hypothèse que pour le délai de la délivrance ; il est probable que le délai moyen de mise en place du traitement était bien supérieur dans l'étude de Goffinet *et al.*, étant donné que les recommandations pour ce délai n'étaient pas encore établies.

Toutefois, il aurait pu être intéressant de comparer les quantités de sang perdu à l'initiation du traitement, dans le groupe des échecs et des réussites. Il est possible que la différence d'efficacité pour un délai supérieur à 30 minutes soit plus liée à la quantité de sang perdu pendant ce délai qu'au délai en lui-même. Or, nous savons bien que pour un délai identique, la quantité de sang perdu peut passer du simple au double. Hayashi *et al.*

s'étaient intéressés à cette hypothèse ; ils avaient comparé les quantités de sang perdu avant l'injection de prostaglandine. Dans le groupe des échecs, la quantité de sang perdu était plus importante que dans le groupe où ce traitement a été efficace (2300±783 VS 1547±663) [39]. Il aurait été intéressant de revoir cette observation dans notre étude car l'étude de Hayashi étant très ancienne, la prostaglandine utilisée était la 15-méthylePGF2α. Malheureusement, nous n'avons pas pu reproduire cette observation car la quantité précise de sang perdu à l'initiation du traitement n'était pas toujours renseignée dans le dossier obstétrical. De plus, une étude prospective est indispensable si l'on veut étudier cette observation de façon précise.

4.4. Synthèse de l'étude

En réalisant cette étude, nous avons remarqué que la prise en charge de l'HPP dans notre maternité respectait les RPC du CNGOF de 2004. En effet, une seule des 179 patientes n'avait pas bénéficié d'une délivrance dirigée, dans seulement 7 cas la délivrance avait eu lieu plus de 30 minutes après l'accouchement, seuls 18% des traitements par sulprostone avaient été instaurés plus de 30 minutes après le diagnostic d'hémorragie et enfin, aucune n'avait reçu de traitement plus d'une heure après le diagnostic d'hémorragie. Ce n'était pas le cas de l'ensemble des études réalisées sur la cohorte PYTAGORE 6,[2, 27, 28, 38] Schmitz *et al*. faisaient le constat des difficultés à respecter les RPC au sein de la maternité étudiée [28]. Notre étude présentait donc cet avantage, elle a permis d'évaluer les risques et les facteurs de risque d'HPP sévère dans une prise en charge respectant les RPC.

Il y avait deux variables retrouvées comme facteurs de risque d'échec du sulprostone dans notre étude, il s'agissait des variables « accouchement après 41 SA » et « accouchement par césarienne ». Les effectifs de certaines variables étaient insuffisants pour être étudiés correctement. Néanmoins, certaines comme « l'âge supérieur à 35ans », « antécédent d'échec du sulprostone », « pré-éclampsie », « césarienne pendant travail » ou « une dose d'ocytocine pendant le travail supérieur à 4 UI » ont pu intégrer le modèle multivarié malgré ce manque de puissance. Il nous paraîtrait important de les réétudier avec une cohorte plus importante pour confirmer ces résultats. En tout état de cause, la présence de ces facteurs doit interpeller le praticien sur le risque d'une prise en charge

invasive de l'hémorragie du post-partum, celui-ci doit être d'autant plus méfiant lorsqu'ils s'additionnent chez une même patiente.

Cependant, il faut garder à l'esprit que l'HPP sévère reste une complication obstétricale peu prévisible. Dans notre étude 61 patientes ne présentaient aucun de ces facteurs de risque, pour 13.1% d'entre elles le traitement s'est soldé par un échec. Ce constat montre donc que les équipes doivent toujours être préparées à une telle éventualité pour l'ensemble des patientes.

CONCLUSION

5. Conclusion

L'hémorragie du post-partum reste une complication obstétricale redoutable et trop fréquente, puisqu'elle est la première cause de mortalité maternelle en France. Le sulprostone fait parti des thérapeutiques recommandés par le CNGOF pour le traitement de l'HPP. Cette molécule occupe une place charnière dans la prise en charge de l'HPP car elle est l'ultime traitement, avant le recours à un traitement invasif. Malgré ce rôle important, la littérature internationale reste modeste car ce traitement n'est disponible pour cette indication que dans seulement 23 pays du monde. Notre étude rétrospective avait pour but la mise en évidence de facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone afin de permettre une meilleure préparation des équipes de maternités à la survenue d'une HPP nécessitant une prise en charge invasive.

Dans notre étude la prise en charge de l'HPP respectait les RPC de 2004, ce qui nous a permis d'étudier le risque d'échec du traitement malgré une prise en charge optimale.

Dans notre population, l'accouchement après 41 SA et l'accouchement par césarienne étaient retrouvés comme facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone. Notre étude étant rétrospective, nous ne pouvons pas affirmer qu'ils s'agissent bien de facteurs de risque. Cependant, nous pouvons les suspecter d'être responsables d'un taux d'échec du traitement par sulprostone plus important. Au vu de ces premiers résultats, il nous paraîtrait intéressant de renouveler cette étude avec une cohorte plus importante et un recueil de données prospectif, comme l'étude « PYTAGORE 6 » de l'INSERM.

Dans ce travail, nous avons étudié les variables individuellement afin de déterminer si chacune d'elles représentait un facteur de risque d'échec du traitement. Cependant, les équipes médicales doivent être d'autant plus vigilantes face à une association de ces variables car, même si elles ne sont pas ressorties comme facteurs de risque, leur association multiplie vraisemblablement le risque d'HPP sévère.

Enfin, force est de constater que l'hémorragie du post-partum reste une complication obstétricale peu prévisible pouvant apparaître chez des patientes sans facteur de risque. Ainsi, les équipes médicales doivent toujours être préparées à une prise en charge immédiate de cette urgence vitale.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

[1] INSERM.(page consultée de 14 Novembre 2013) Etude pythagore « 6 »,[en ligne]. http://www.u953.idf.inserm.fr/page.asp?page=2869

[2] Dupont C, Rudigoz RC, Cortet M, Touzet S, Colin C, Rabilloud M, et al.Incidence, étiologies et facteurs de risque de l'hémorragie du post-partum : étude en population dans 106 maternités Françaises. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Jun 19.

[3] Bouvier-Colle MH, Saucedo M, Deneux-Tharaux C. L'enquête confidentielle française sur les morts maternelles, 1996-2006 : quelles conséquences pour les soins en obstétrique. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011 Apr;40(2):87-102.

[4] Subtil D, Somme A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Hémorragie du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Dec;33(8 Suppl):4S9-4S16.

[5] Sekiguchi A, Nakai A, Kawabata I, Hayashi M, Takeshita T. Type and location of placenta previa affect preterm delivery risk related to antepartum hemorrhage. Int J Med Sci. 2013;10(12):1683-8.

[6] Garmi G, Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. Obstet Gynecol Int. 2012;2012:873929.

[7] Cesarine.(page consulté le 5 Novembre 2013). Evaluation des taux de césarienne, [En ligne]. http://www.cesarine.org/avant/etat_des_lieux.php.

[8] Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2000(3):CD000007.

[9] Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS. (page consultée le 21 Novembre 2013). Prise en charge active ou expectative au cours de la délivrance, [en ligne]. http://apps. who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/cd000007_abalose_com/fr/

[10] Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, Closset E, Vardon D, Lepercq J, et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). BMJ. 2013;346:f1541.

[11] Dreyfus M, Beucher G, Mignon A, Langer B. Prise en charge obstétricale initiale en cas d'hémorragie du post-partum. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Dec;33(8 Suppl):4S57-4S64.

[12] Dolley P. Etats des lieux et aspects évolutifs de la chirurgie pour l'hémorragie du post-partum en Basse-Normandie [Thèse de Doctorat, Université de Médecine]. Caen ; 2011.

[13] CNGOF(collège National des Gynécologues Obstétriciens Français). Texte des recommandations. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2004 Dec;33(8 Suppl): 4S130-4S136.

[14] Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Trials. 2010;11:40.

[15] Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2010(7):CD007872.

[16] 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.

[17] 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. Crit Care. 2011;15(2):R117.

[18] Raynal P. Le ballonet de Bakri. Gynecol Obstet Fertil. 2011 Jul-Aug;39(7-8):438-41.

[19] Gross S. Rôle des prostaglandines E2 dans l'hémostase Artérielle et l'Arthérothrombose [thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur]. Strasbourg I ; 2006

[20] Fabre JE, Nguyen M, Athirakul K, Coggins K, McNeish JD, Austin S, et al. Activation of the murine EP3 receptor for PGE2 inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation. J Clin Invest. 2001 Mar;107(5):603-10.

[21] Ma H, Hara A, Xiao CY, Okada Y, Takahata O, Nakaya K, et al. Increased bleeding tendency and decreased susceptibility to thromboembolism in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP(3). Circulation. 2001 Sep 4;104(10):1176-80.

[22] Langer B, Boudier E, Haberstich R, Dreyfus M. Prise en charge obstétricale en cas d'hémorragie du post-partum malgré les mesures initiales ou qui est grave d'emblée. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Dec;33(8 Suppl):4S73-4S9.

[23] Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2010 Jan 16;375(9710):217-23.

[24] Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, Carroli G, Abdel-Aleem H, Lumbiganon P, et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. Lancet. 2010 May 22;375(9728):1808-13.

[25] Nalador ®. in : VIDAL Le dictionnaire. 86ème éd. Paris: Edition du Vidal ; 2010 : 1396

[26] Goffinet F, Haddad B, Carbonne B, Sebban E, Papiernik E, Cabrol D. Utilisation pratique du sulprostone dans le traitementdes hémorragies de la délivrance. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1995;24(2):209-16.

[27] 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. Obstet Gynecol. 2011 Jan;117(1):21-31.

[28] Schmitz T, Tararbit K, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Prostaglandin E2 analogue sulprostone for treatment of atonic postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2011 Aug;118(2 Pt 1):257-65.

[29] Combs CA, Murphy EL, Laros RK, Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. Obstet Gynecol. 1991 Jan;77(1):69-76.

[30] Lefevre P, Brucato S, Mayaud A, Morello R, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH, et al. Evaluation de la mise en place d'une prise en charge régionaledes hémorragies du post-partum par un audit des cas grave : étude avant après (2002-2005). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2009 May;38(3):209-19.

[31] Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. BJOG. 2008 Sep;115(10):1265-72.

[32] Orphanet.(page consultée le 20 janvier 2014). Maladie de Von Wilbrand, [en ligne]. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=903

[33] Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Nov 10;111(1):9-14.

[34] Combs CA, Murphy EL, Laros RK, Jr. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. Obstet Gynecol. 1991 Jan;77(1):77-82.

[35] Onwere C, Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Mahmood TA, Templeton A, van der Meulen JH. Maternal morbidity associated with placenta praevia among women who had elective caesarean section. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Nov;159(1):62-6.

[36] van den Berg P, Schmidt S, Gesche J, Saling E. Fetal distress and the condition of the newborn using cardiotocography and fetal blood analysis during labour. Br J Obstet Gynaecol. 1987 Jan;94(1):72-5.

[37] Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. PLoS One. 2013;8(1):e54858.

[38] Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. BMJ Open. 2011;1(2):e000514.

[39] Hayashi RH, Castillo MS, Noah ML. Management of severe postpartum hemorrhage with a prostaglandin F2 alpha analogue. Obstet Gynecol. 1984 Jun;63(6):806-8.

[40] Tessier V, Pierre F.Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Dec;33(8 Suppl):4S29-4S56.

Résumé :

Objectif : Mise en évidence de facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone.

Matériel & Méthode : Etude rétrospective comparative menée dans une maternité de niveau 3 de juillet 2010 à décembre 2012. Toutes les hémorragies du post-partum nécessitant un traitement par sulprostone ont été étudiées. Nous avons ensuite comparé le risque d'échec du traitement par sulprostone pour chaque facteur de risque.

Résultats : Le traitement par sulprostone était nécessaire pour 25,8% des hémorragies du post-partum. Les facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone étaient l'accouchement après 41SA (OR=2,9 ; IC [1,0-7,8]) et l'accouchement par césarienne (OR=3,4 ; IC [1,1-10,7]).

Conclusion : L'accouchement après 41 SA et l'accouchement par césarienne sont suspectés d'être pourvoyeurs d'échec du traitement par sulprostone, mais une étude prospective de large ampleur serait nécessaire pour l'affirmer.

Mots clés : Hémorragie du post-partum ; sulprostone (Nalador®) ; facteurs de risque ; échec du traitement par sulprostone.

Titre : Facteurs de risque d'échec du traitement par sulprostone

Abstract :

Objective : Highlight the failure risks of sulprostone treatment.

Material and method : Retrospective and comparative study in a level 3 maternity center from July 2010 to December 2012.
All postpartum haemorrhages requesting a sulprostone treatment have been studied. Then we have compared failure risks of sulprostone treatment for each risk factor.

Results : Sulprostone treatment has been necessary for 25,8% of postpartum haemorrhages. The failure risk factors of sulprostone treatment were the delivery after 41SA (OR=2,9; IC[1,0-7,8]) and cesarian delivery (OR=3,4; IC[1,1-10,7])

Conclusion : Delivery after 41SA and cesarian delivery are suspected to be a cause of failure of sulprostone treatment but a large prospective study would be necessary to confirm this point.

Keywords : Postpartum haemorrhages, sulprostone, risk factors, failure of Sulprostone.

Title: Risks factor of failure sulprostone treatment

Auteur/Author : Pacary Simon
DIPLÔME D'ETAT DE SAGE-FEMME
ECOLE DE SAGES-FEMMES DE CAEN
PROMOTION2010-2014