



HAL
open science

Hémorragies obstétricales sévères traitées par acide tranexamique et compliquées d'insuffisance rénale aiguë : une étude en population

Sarah Sabbagh

► **To cite this version:**

Sarah Sabbagh. Hémorragies obstétricales sévères traitées par acide tranexamique et compliquées d'insuffisance rénale aiguë : une étude en population. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01773008

HAL Id: dumas-01773008

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01773008>

Submitted on 20 Apr 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 227

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Hémorragies obstétricales sévères traitées par acide tranexamique
et compliquées d'insuffisance rénale aiguë :
une étude en population

Présentée et soutenue publiquement
le 13 octobre 2017

Par

Sarah SABBAGH

Née le 20 novembre 1987 à Nice (06)

Dirigée par Mme Le Docteur Marie-Pierre Bonnet, PH

Jury :

M. Le Professeur Marc Samama, PU-PH Président

M. Le Professeur Frédéric Mercier, PU-PH

Mme Le Docteur Camille Le Ray, PH

M. Le Docteur Mathias Rossignol, PH

Mme Le Docteur Catherine Deneux-Tharaux, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au professeur Marc Samama,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie énormément pour le temps accordé et vos conseils pour la finalisation de ce travail. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance.

Au docteur Marie-Pierre Bonnet,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir encadrée tout au long de sa rédaction. Ton expérience et ta rigueur dans la réalisation de cette étude m'ont été d'une aide précieuse. Je suis fière d'avoir été ton interne et j'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes.

Au professeur Frédéric Mercier,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et merci pour la confiance accordée en me permettant de rejoindre votre équipe.

Aux docteurs Camille Le Ray, Mathias Rossignol et Catherine Deneux-Tharoux, Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. C'est un honneur pour moi que ce travail soit évalué par vous.

Merci à Madame Coralie Chiesa-Dubruille et à Monsieur Aurélien Seco de l'équipe EPOpé de l'unité INSERM U1153 pour votre temps, votre aide et votre soutien pour l'élaboration de ce travail.

Je dédie cette thèse à mon compagnon, l'homme de ma vie, Benoit. Tant de chemin parcouru depuis les bancs de la faculté et nous voilà arrivés à l'aboutissement de tant d'efforts. Aucun mot n'est assez puissant pour exprimer toute la gratitude et l'amour que je ressens à ton égard. Je te remercie pour ton soutien quotidien indéfectible, ton enthousiasme et ton optimisme infaillibles et par-dessus tout, de partager ma vie.

« Les routes les plus difficiles mènent aux plus belles destinations ».

Je dédie cette thèse à ma famille, mes sœurs Sabine et Sophia, papa et maman, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir accompagnée dans toutes les épreuves que j'ai rencontrées.

Tout spécifiquement à ma maman, ma reine de cœur, je te remercie de tout mon cœur de m'avoir portée et encouragée tout au long de ma vie et de mes études, merci pour ton amour, ta présence et ton dévouement. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à toi et je t'en serai toujours reconnaissante. Cette réussite est aussi la tienne.

Merci à ma belle-famille, Marie-France, Bernard, Aline, Guillaume et mon neveu adoré, Samuel, pour votre présence, votre soutien et vos encouragements sans faille.

Merci à mes amis, tout particulièrement à ma seule et unique Caro, merci pour ta sincère amitié depuis tant d'années, à mon petit Bur, mon frère de cœur, merci pour cette complicité, à Marwa et Vivien, merci pour tous ces bons moments partagés, à

Louise, la plus belle des avocates, et bien sûr merci à tous les autres, Sarella et Fej, Vanessa et Thibaut, merci de faire partie de ma vie.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	5
I. INTRODUCTION	6
1. L'HEMORRAGIE DU POSTPARTUM	6
1) <i>Epidémiologie de l'hémorragie du postpartum.....</i>	<i>6</i>
2) <i>Prévention de l'hémorragie du postpartum.....</i>	<i>7</i>
3) <i>Prise en charge de l'hémorragie du postpartum sur le plan obstétrical et anesthésique</i>	<i>8</i>
2. L'ACIDE TRANEXAMIQUE	11
1) <i>Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.....</i>	<i>11</i>
2) <i>Indications de l'AT dans le contexte chirurgical et chez le polytraumatisé.....</i>	<i>12</i>
3) <i>Indication de l'AT dans le contexte gynécologique et obstétrical</i>	<i>14</i>
a) <i>Traitement prophylactique par AT dans la césarienne programmée</i>	<i>15</i>
b) <i>Utilisation prophylactique par de l'AT dans le contexte de l'accouchement voie basse.....</i>	<i>16</i>
c) <i>Traitement curatif par l'AT dans l'hémorragie du postpartum après un accouchement voie basse.....</i>	<i>17</i>
3. AT ET INSUFFISANCE RENALE AIGUË.....	19
1) <i>En dehors du contexte obstétrical.....</i>	<i>19</i>
2) <i>Dans le contexte obstétrical.....</i>	<i>20</i>
4. PROBLEMATIQUE	25
1) <i>Hypothèse</i>	<i>25</i>
2) <i>Objectif de l'étude.....</i>	<i>25</i>
II. MATERIELS ET METHODES.....	26
1. DESIGN DE L'ÉTUDE	26
2. POPULATION SOURCE	26
3. POPULATION DE L'ÉTUDE.....	27
4. VARIABLES ETUDIÉES	27
5. ANALYSES STATISTIQUES	30
III. RESULTATS.....	32
IV. DISCUSSION	39
V. CONCLUSION.....	43
VI. BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXE 1	47
ANNEXE 2	48

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdien

AT : Acide tranexamique

AVB : Accouchement voie basse

CARO : Club Anesthésie-Réanimation en Obstétrique

CGR : Concentrés globulaires

CIVD : Coagulation intraveineuse disséminée

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens français

EMMS : Événement morbide maternel sévère

EPIMOMS : EPIdémiologie de la Morbidité Maternelle Sévère

ETR : Essais thérapeutiques randomisés

FC : Concentré de fibrinogène

Hb : Hémoglobine

HEA : Hydroxyéthylamidons

HELLP : *Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count*

HOS : Hémorragie obstétricale sévère

HPP : Hémorragie du postpartum

HRP : Hématome rétro-placentaire

HTA : Hypertension artérielle

OAP : Œdème aigu du poumon

IQR : Interquartile

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineuse

MM : Mortalité maternelle

PFC : Plasma frais congelé

NCR : Nécrose corticale rénale

RR : Risque relatif

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

I. Introduction

1. L'hémorragie du postpartum

1) Epidémiologie de l'hémorragie du postpartum

L'hémorragie du postpartum (HPP), définie par des pertes sanguines supérieures à 500mL au moment de l'accouchement et dans les 24h qui suivent, est une complication fréquente, avec une incidence autour de 5 % des accouchements lorsque la mesure des pertes sanguines est imprécise, et de 10 % lorsque celles-ci sont mesurées par une méthode spécifique, tels que la mise en place d'un sac collecteur, la pesée des compresses ou des marqueurs biologiques (variation peripartum de l'hématocrite ou de l'hémoglobine) (1)(2). L'incidence de l'HPP sévère, définie par des pertes sanguines supérieures ou égales à 1000mL, se situe autour de 2 % (moyenne rapportée en fonction des méthodes de quantification des pertes sanguines utilisées)(2,3). Que ce soit pour les HPP ou pour les HPP sévères, les définitions ne diffèrent pas en fonction de la voie d'accouchement. Les causes de l'HPP sont multiples et peuvent être associées. La plus fréquente est l'atonie utérine (2). Les autres causes sont, par ordre de fréquence décroissant, la rétention placentaire, les plaies du tractus génital, les anomalies d'insertion placentaire et les coagulopathies primaires ou secondaires. Les facteurs de risque de l'HPP sont essentiellement ceux de l'atonie utérine : l'âge maternel, la multiparité, la grossesse multiple, l'induction et l'augmentation du travail par l'utilisation d'ocytociques, la chorioamniotite et un travail rapide ou prolongé (3). L'antécédent d'HPP constitue un facteur de risque prédominant d'HPP, avec risque multiplié par trois (3). La césarienne est également un facteur de risque d'HPP classiquement décrit, en particulier lorsqu'elle est réalisée en urgence et après échec de déclenchement (4).

Des facteurs d'aggravation de l'HPP ont également été identifiés tels que la primiparité, l'antécédent d'HPP, l'antécédent de césarienne, le déclenchement, un travail prolongé et l'épisiotomie (5). Cependant, dans la moitié des cas d'HPP, aucun facteur de risque n'est retrouvé, montrant la faible prédictibilité de cette complication. Dans les pays développés et en particulier en France, l'HPP reste la principale cause de mortalité maternelle, même si le ratio de mortalité maternelle a significativement baissé ces dernières années (6). Elle constitue également une cause majeure de morbidité maternelle sévère. En effet, l'HPP peut être responsable de complications maternelles sévères secondaires à l'hypovolémie et à l'hémorragie, telles que la dysfonction d'organe en raison de l'état de choc, mais on peut observer également des complications liées à la prise en charge, notamment secondaires à la transfusion, aux traitements chirurgicaux invasifs (hystérectomie ou sutures utérines) ou à l'hospitalisation en réanimation. Des séquelles psychologiques à long terme ont également été décrites (7).

2) Prévention de l'hémorragie du postpartum

La prévention et la prise en charge de L'HPP sont bien codifiées, en particulier en France où des recommandations pour la pratique clinique ont été publiées en 2004 et réactualisées en 2014 sous l'égide du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (3). La prévention primaire de l'HPP repose sur l'administration à la délivrance, par voie IV, d'ocytocine (5 à 10UI), avec des recommandations fortes fondées sur des preuves issues d'essais randomisés contrôlés de qualité. L'utilisation systématique d'un sac de recueil est laissée au choix des équipes. En cas de non délivrance après 30 min et en l'absence de saignement, il est

recommandé de pratiquer une délivrance artificielle. Le clampage précoce du cordon et la traction douce sur le cordon n'ont pas démontré leur efficacité individuellement et ne sont donc plus recommandés systématiquement en pratique clinique (8).

3) Prise en charge de l'hémorragie du postpartum sur le plan obstétrical et anesthésique

La précocité du diagnostic de l'HPP est un élément crucial de la prise en charge et du pronostic de l'HPP. Les prises en charge obstétricale et anesthésique doivent être effectuées simultanément et en étroite collaboration.

La prise en charge de l'HPP se divise en 3 étapes en fonction du temps à partir de l'accouchement et du diagnostic de l'HPP, ainsi qu'en fonction de la sévérité de l'hémorragie : la prise en charge initiale (15-30 min), la prise en charge en cas d'HPP persistante au-delà de 15 à 20 min ou d'emblée sévère, et la prise en charge d'une HPP sévère ou résistante au traitement médical. Les RPC publiées en 2014 ont introduit une différence également en fonction de la voie d'accouchement. Les différentes composantes et étapes de la prise en charge de l'HPP sont résumées dans les algorithmes proposés dans les dernières RPC françaises (*Figures 1 et 2*).

Au moment de la publication des RPC en 2014, la place de l'acide tranexamique (AT) dans la prise en charge de l'HPP n'était pas encore clairement définie. Dans ces recommandations, son indication est laissée libre à l'appréciation des praticiens et son utilisation est préconisée par le groupe d'experts en cas d'HPP résistante à la sulprostone à la dose de 1 g, renouvelable une fois en cas d'échec (3).

De même, dans les recommandations anglo-saxonnes de l'HPP du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, l'AT est recommandé comme traitement dans l'HPP réfractaire aux traitements pro-coagulants (9).

Figure 1 : Prise en charge HPP après accouchement voie basse, extrait RPC CNGOF 2014(3)

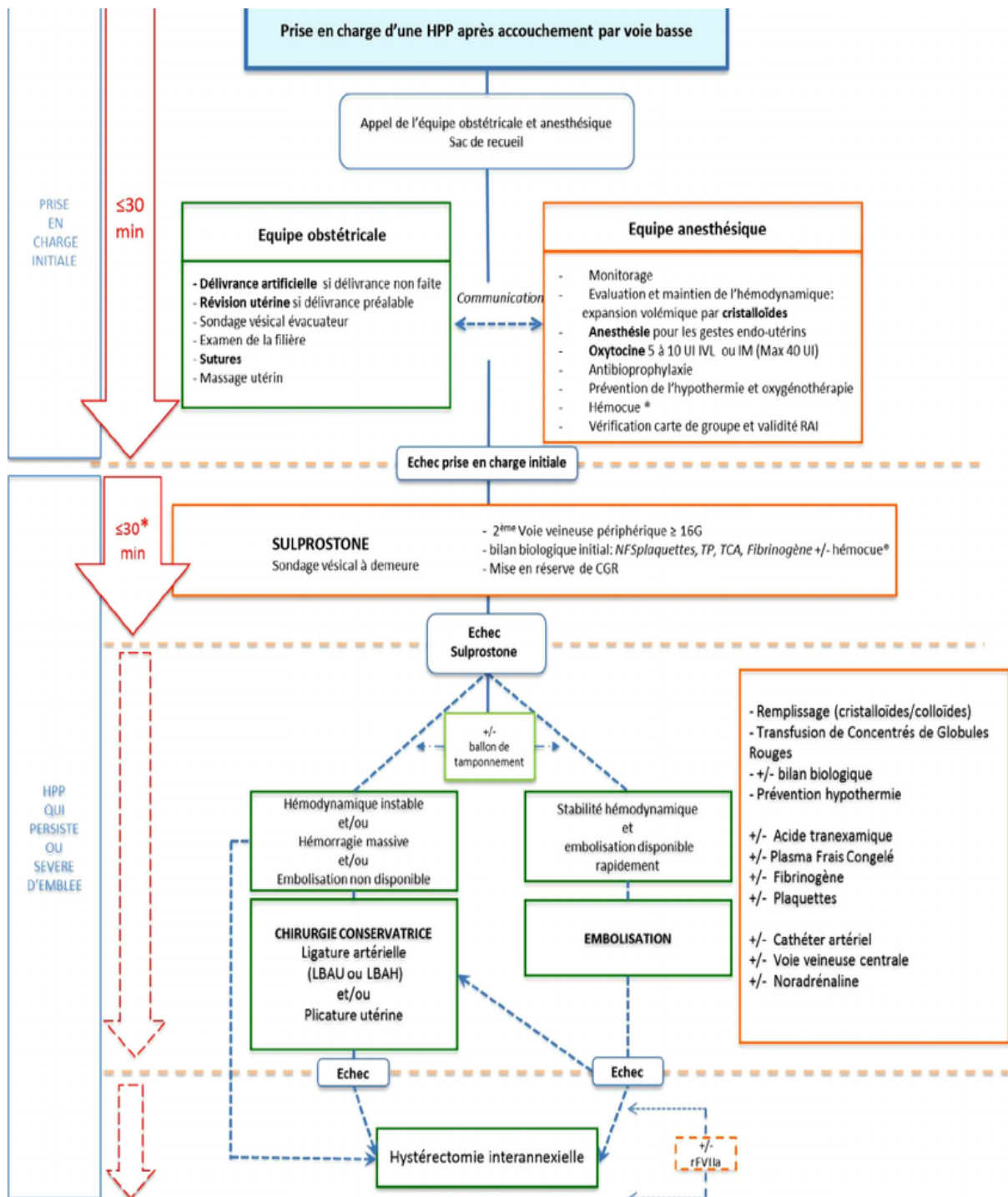
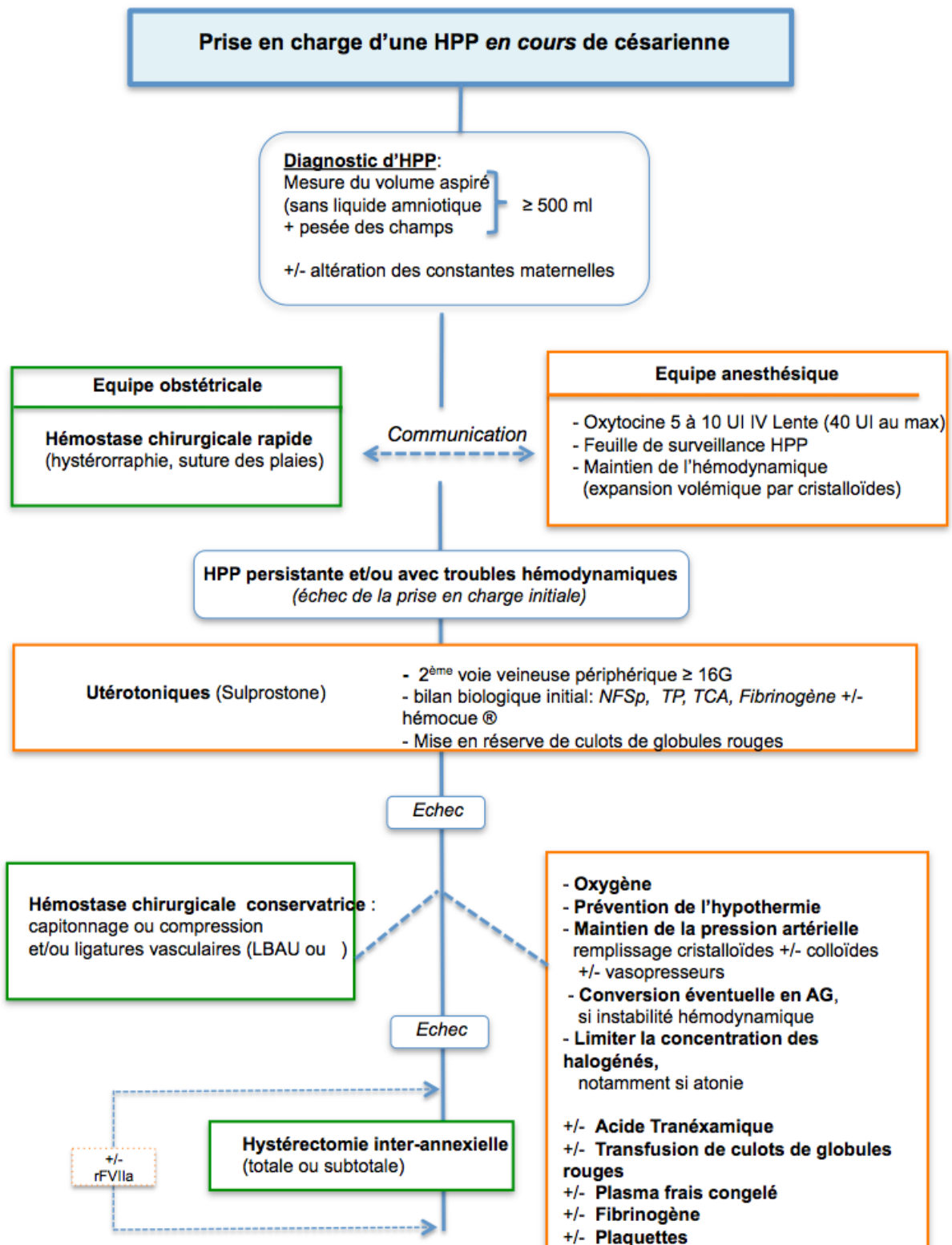


Figure 2 : Prise en charge HPP en cours de césarienne, extrait RPC CNGOF 2014(3)



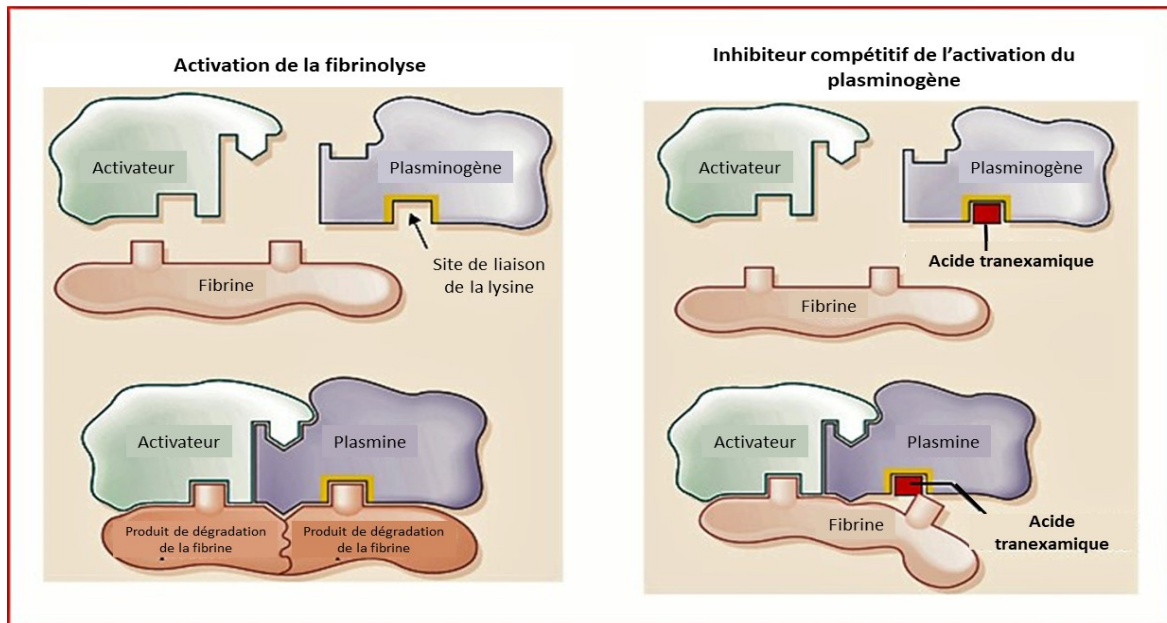
2. L'acide tranexamique

1) Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

L'acide tranexamique (AT) est un dérivé synthétique de l'acide aminé lysine décrit pour la première fois par Okamoto en 1964 (10). Cette molécule exerce ses effets anti-fibrinolytiques en bloquant de façon réversible les récepteurs de la lysine sur les molécules de plasminogène. Le plasminogène, bloqué par l'AT, ne peut se transformer en plasmine active au contact de la fibrine. L'effet anti-fibrinolytique de l'AT est donc indirect, par action sur le plasminogène et non sur la plasmine, comme l'aprotinine. La fibrinolyse naturelle et la dégradation du caillot sont retardées, permettant de diminuer le saignement (*Figure 3*).

L'AT peut être administré par voie orale ou intraveineuse lente. Après absorption par voie orale, la concentration sanguine maximale est obtenue entre la 2^e et la 3^e heure, la totalité du produit n'étant plus retrouvé à partir de la 6^e heure. Après administration intraveineuse, la concentration maximale est atteinte immédiatement, et baisse progressivement jusqu'à la 6^e heure. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures. Le volume de distribution est de 33% de la masse corporelle, avec une distribution dans le compartiment cellulaire, et dans le liquide céphalo-rachidien de façon retardée. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 3% aux concentrations thérapeutiques et semble résulter entièrement de sa liaison au plasminogène. L'AT ne se lie pas à l'albumine libre. L'excrétion est urinaire avec une élimination rénale de 90% de la dose administrée sous forme inchangée dans les 12 premières heures. Une adaptation de sa posologie en cas d'insuffisance rénale est nécessaire et recommandée (11).

Figure 3 : Mécanisme d'action de l'acide tranexamique d'après Rosencher et coll. Sang thrombose et vaisseaux, 2015 (12)



2) Indications de l'AT dans le contexte chirurgical et chez le polytraumatisé

L'efficacité de l'AT dans le traitement des hémorragies est maintenant bien établie dans de nombreux types de chirurgies programmées en termes de réduction des pertes sanguines et du recours à la transfusion. La méta-analyse de Ker et coll., publiée en 2012, évalue spécifiquement l'effet de l'administration préventive de l'AT dans la chirurgie programmée ou en urgence (13) : au total 10 488 patients ont été inclus, dans 129 études randomisées contrôlées. Elle a montré que l'administration d'AT lors d'une intervention chirurgicale programmée ou réalisée en urgence permettait de réduire significativement d'un tiers la probabilité de transfusion sanguine (OR 0,62, IC 95% 0,58-0,65 ; $p < 0.001$), mais que les résultats concernant les effets de l'AT sur les événements thromboemboliques et sur la mortalité étaient non significatifs. Dans cette méta-analyse, les doses d'AT utilisées ainsi que les protocoles d'administration variaient de manière importante d'une étude à l'autre.

Une des méta-analyses de 2011 a permis d'analyser 53 études incluant 3 836

patients (2 020 dans le groupe AT versus 1 816 dans le groupe placebo) qui comparaient l'efficacité de l'AT par rapport au placebo dans les domaines cités précédemment (14). Les doses d'AT utilisées ainsi que les protocoles d'administration variaient à nouveau de manière importante d'un essai à l'autre. Dans cette méta-analyse, l'utilisation de l'AT entraînait une réduction significative du besoin transfusionnel de 39% (RR 0,61, 95% CI 0,54 à 0,70), représentant une réduction du risque absolu de transfusion de 19% (RD -0,19, 95% CI -0,23 à -0,14).

Ainsi, suite à la publication d'études de qualité démontrant l'efficacité de l'AT sur le saignement en peropératoire de chirurgie programmée et aux résultats des différentes méta-analyses de ces essais, son utilisation est actuellement recommandée en routine en administration prophylactique ou curative dans les chirurgies suivantes (12)(13)(14)(15):

- Chirurgie cardiaque avec utilisation de circulation extracorporelle,
- Chirurgie vasculaire,
- Chirurgie orthopédique,
- Transplantation hépatique,
- Chirurgie urologique

L'AT est également indiqué dans le contexte des hémorragies digestives hautes (11). Dans le contexte du patient polytraumatisé, l'étude randomisée contrôlée contre placebo CRASH-2, publiée dans *le Lancet* en 2010, incluant 20 211 patients, a montré que l'administration précoce d'AT (dose de charge de 1g sur 10 min suivie d'une perfusion continue de 1g sur 8 h) versus placebo était associée à une réduction significative de la mortalité globale dans les 4 semaines suivant le traumatisme (14,5% dans le groupe AT versus 16% dans le groupe placebo, RR = 0,91 ; IC 95% 0,85-0,97) et de la mortalité induite par l'hémorragie (4,9% vs 5,6%,

respectivement, RR = 0,85 ; IC 95% 0,76-0,96), sans augmentation du taux d'évènements thromboemboliques (RR = 0,84 ; IC 95% 0,68-1,02) (16). L'efficacité de l'AT était encore plus élevée dans les sous-groupes de patients où le traitement était administré dans les 3 premières heures suivant le traumatisme avec une réduction d'un tiers de la mortalité par hémorragie (17). Suite à la publication de ces résultats, de nombreuses recommandations internationales européennes (*Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma and the European Society of Anesthesiology*) et nationales, en particulier françaises (18), ont été émises préconisant l'administration précoce d'AT chez les patients polytraumatisés afin de réduire la mortalité (recommandation de niveau 1A) (19) ainsi que l'administration préventive d'AT lors d'une chirurgie à haut risque hémorragique (20). La dose recommandée est de 25mg/kg/j (20).

3) Indication de l'AT dans le contexte gynécologique et obstétrical

L'efficacité de l'AT a également été démontrée dans le traitement des ménométrorragies résistantes au traitement hormonal en termes de réduction des pertes sanguines menstruelles, sans augmentation du risque thromboembolique (21). L'utilisation d'AT en cas de ménométrorragies fonctionnelles est donc recommandée (grade A) et indiquée s'il existe un désir de grossesse potentiel (11)(22).

Face à ces résultats, la question de l'intérêt de l'utilisation de l'AT dans le traitement préventif et curatif de l'hémorragie dans le contexte obstétrical s'est rapidement posée.

a) Traitement prophylactique par AT dans la césarienne programmée

Dans le domaine de l'obstétrique, l'utilisation de l'AT a principalement été étudiée dans le cadre d'une administration prophylactique dans le contexte de la césarienne programmée. Une méta-analyse de ces études a été publiée par l'équipe d'Heesen en 2014 (23). Les résultats retrouvent une diminution significative des pertes sanguines lors d'un traitement prophylactique par AT des hémorragies du postpartum après accouchement voie basse ou césarienne (différence moyenne pondérée -140,29 ml ; IC 95% -189,64 à -90,93 ml ; $p < 0.00001$) et rapportent peu d'effets secondaires graves (thromboses ou convulsions).

Néanmoins, il est important de souligner que la plupart des ETR sur l'efficacité préventive de l'AT dans la césarienne programmée ont de nombreux défauts méthodologiques, comme le souligne le travail de Ker publié en 2016 (24). En effet, les auteurs avaient pour objectif d'explorer par une méta-analyse l'efficacité d'un traitement préventif par AT dans l'HPP. Cependant, ils ont préféré s'abstenir devant les limites importantes des essais randomisés publiés sur le sujet. En effet, les critères utilisés pour diagnostiquer l'HPP variaient de manière importante entre les essais et la plupart de ces essais étaient réalisés en ouvert. En outre, étant donné que la puissance des essais était trop faible pour pouvoir évaluer l'effet de l'AT sur la survenue de complications maternelles, l'importance clinique d'une éventuelle réduction des saignements restait incertaine. De plus, toujours du fait de la faible taille des essais, le risque d'effets indésirables de l'AT ne pouvait être évalué.

Ainsi, les données disponibles actuellement sur l'efficacité d'un traitement prophylactique par AT dans la césarienne programmée sont de qualité trop faible pour pouvoir recommander l'utilisation de l'AT dans cette indication (25).

b) Utilisation prophylactique par de l'AT dans le contexte de l'accouchement voie basse

Dans le contexte de l'accouchement voie basse, deux études seulement ont évalué l'efficacité préventive de l'administration d'AT sur les saignements postpartum.

La première étude est une étude chinoise publiée en 2001 incluant 400 femmes primipares accouchant à terme (26). Les femmes étaient randomisées en quatre groupes (AT 1g en IV ; AT 0,5g en IV ; acide aminométhylbenzoïque ; pas de traitement), l'injection du produit ayant lieu après le passage des épaules du nouveau-né. Les saignements étaient quantifiés à deux heures du post-partum. Les auteurs retrouvaient une diminution significative des saignements dans les groupes AT 1g et 0,5g par rapport au groupe contrôle et au groupe acide aminométhylbenzoïque, sans différence entre les 2 groupes recevant de l'AT. Aucun effet secondaire n'était rapporté. Cependant, cette étude était réalisée en ouvert, sans placebo et de puissance limitée.

La seconde étude est une étude turque de Gungorduk et coll. (27). Dans cette étude, 439 parturientes accouchant voie basse recevaient soit une administration prophylactique d'AT (1g en IV au passage des épaules) soit un placebo. Une diminution significative des pertes sanguines moyennes dans le groupe AT par rapport au groupe placebo était observée ($499,9 \pm 206,4$ mL versus $600,7 \pm 215,7$ mL ; $p < 0.001$). La fréquence des pertes sanguines totales >1000 ml était significativement plus élevée chez les femmes ayant reçu un placebo que chez les femmes recevant l'AT (5,8% versus 2,1% ; RR 2,7 ; IC 95% 1,1-6,3 ; $p < 0.03$). Le recours aux utero-toniques était significativement plus fréquent dans le groupe placebo (14,5% versus 8,5% ; RR 1,7 ; IC 95% 1,1-2,6 ; $p = 0.02$). Les besoins en transfusion sanguine n'étaient pas différents entre les 2 groupes. Plusieurs limites

résident dans cet essai. En effet, le délai entre la fin de l'étude et la publication était très court, l'essai n'avait pas assez de puissance pour détecter des effets indésirables, et seules les patientes du groupe AT avaient été informées des signes et symptômes thromboemboliques alors que les auteurs affirment que l'étude était randomisée en double aveugle.

Même si ces deux études présentent des biais, elles suggèrent que l'administration d'AT pourrait diminuer les pertes sanguines après un accouchement voie basse.

c) Traitement curatif par l'AT dans l'hémorragie du postpartum après un accouchement voie basse

Les données sur l'efficacité d'un traitement par AT dans le contexte d'une HPP après un AVB étaient très limitées jusqu'au début de l'année 2017.

Une étude multicentrique randomisée française dans l'HPP après accouchement par voie basse (« EXADELI ») incluant 144 patientes a été réalisée en 2011. Les parturientes présentant des pertes sanguines >800mL dans les 2h suivant la délivrance étaient incluses (28) et randomisées en deux groupes : dans le groupe traitement, les femmes recevaient une perfusion intraveineuse de 4g d'AT sur une heure, puis une perfusion continue de 1g/heure d'AT pendant 6 heures ; dans le groupe contrôle, les femmes ne recevaient pas de traitement anti-fibrinolytique ni placebo. Une réduction significative du volume des pertes sanguines mesurées dans les 6h suivant l'inclusion des femmes était observée dans le groupe AT (médiane 173mL (IQR 59-377)) versus contrôle (221mL (IQR 105-564)), $p = 0,04$, ainsi qu'une diminution significative de la durée de l'HPP. La quantité de produits sanguins transfusés était plus faible et la progression vers une HPP sévère était moins fréquente dans le groupe AT en comparaison au groupe contrôle ($p < 0,03$).

Cependant, des nausées-vomissements étaient rapportés chez 15% des femmes traitées par AT, ainsi que des troubles visuels dans 12% des cas, en grande partie réversibles à l'arrêt du traitement. Cet essai se distingue des autres par les fortes doses d'AT administrées. Aucun événement secondaire rénal n'est retrouvé dans cette étude.

En Mai 2017, les résultats attendus de l'essai WOMAN ont été publiés dans *The Lancet* (29). L'essai WOMAN est un essai randomisé multicentrique international en double aveugle réalisé dans 193 hôpitaux et 21 pays, incluant 20 060 parturientes qui présentaient une HPP après AVB ou césarienne entre Mars 2010 et Avril 2016. Le critère de jugement principal était initialement un critère composite incluant le décès maternel et l'hystérectomie dans les 42 jours suivant l'HPP, puis finalement uniquement le décès maternel car rapidement les auteurs ont observé que la décision d'hystérectomie était le plus souvent contemporaine de la randomisation et donc non influencée par l'intervention étudiée. Les femmes recevaient 1g d'AT ou un placebo après diagnostic de l'HPP. En cas de persistance du saignement dans les 30 min ou si le saignement s'était arrêté mais avait récidivé dans les 24h après la première dose, une seconde administration d'1g d'AT ou de placebo était réalisée. Une réduction significative du taux de décès par hémorragie était observée dans le groupe AT par rapport au groupe placebo (1,5% versus 1,9%, RR 0,81, IC 95% 0,65-1,00 ; p =0,045), en particulier chez les femmes qui recevaient l'AT dans les 3 heures suivant la naissance. Les taux d'hystérectomie étaient comparables dans les 2 groupes (3,6% dans le groupe AT 3,5% dans le groupe placebo, RR 1,02, IC 95% 0,88–1,07 ; p =0,84). Toutefois la fréquence des laparotomies indiquées pour contrôler le saignement était inférieure dans le groupe AT par rapport au groupe placebo (RR 0,64, IC 95% 0,49-0,85 ; p =0,002). Il n'a pas été mis en évidence de

différence significative entre les deux groupes concernant l'incidence d'évènements thromboemboliques (0,3% dans les deux groupes) et la survenue d'insuffisance rénale (1,3% versus 1,2%). Les auteurs de cet essai préconisent donc l'administration précoce d'AT à la dose d'1g, renouvelable une fois, dans la prise en charge de l'HPP. Il faut noter que le contexte de prise en charge des femmes dans cet essai est toutefois non comparable à celui de la France, car il s'agissait pour la très grande majorité de pays à faible niveau de ressources.

Ainsi jusqu'à très récemment les preuves disponibles sur l'efficacité d'un traitement préventif ou curatif par AT dans l'HPP étaient de faible qualité ou limitées. La publication de l'essai randomisé contrôlé WOMAN, de qualité et de forte puissance, apporte des arguments avec un haut niveau de preuve sur l'intérêt de l'AT dans le traitement curatif de l'HPP.

3. AT et insuffisance rénale aiguë

1) En dehors du contexte obstétrical

Plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) observés chez des patients traités par AT ont été publiés dans la littérature.

Le premier cas a été décrit en 1999 (30). Il s'agissait d'un homme âgé de 37 ans, sans antécédent, traité par AT à la dose de 3g/j pendant 5j pour des hémoptysies secondaires à une tuberculose pulmonaire ancienne. Six jours après le début du traitement, le patient a présenté une IRA anurique. Les bilans urinaire, immunologique et d'hémostase étaient négatifs. Des thrombi dans les capillaires intra-glomérulaires ont été mis en évidence sur la biopsie rénale, avec nécrose corticale rénale bilatérale au scanner. Le patient a dû être hémodialysé pendant 15

jours. La diurèse a repris après trois semaines, mais le patient a gardé une insuffisance rénale chronique séquellaire.

Le deuxième cas a été rapporté en 2001 (31). Il s'agissait d'un homme de 21 ans atteint d'une hémophilie A, traité par AT à la dose de 3g/j pendant 4 jours pour des épistaxis récidivantes. Le patient a présenté, dans les suites immédiates de l'administration de l'AT, une IRA oligurique à sédiment urinaire normal et bilan urinaire négatif, nécessitant une épuration extra-rénale, sans possibilité de sevrage. L'angiographie rénale a révélé une nécrose corticale rénale bilatérale.

Un troisième cas isolé a été décrit en 2003 (32). Il s'agit d'une femme de 24 ans souffrant d'une diathèse hémorragique sévère pour laquelle a été diagnostiquée une leucémie promyélocytaire aiguë (APL). Un traitement par de l'acide transrétinoïque (ATRA) et de l'acide tranexamique ont été débutés, suivi par une administration d'Idarubicine. Le lendemain est survenue une IRA anurique associée à un taux d'urée élevé. En parallèle, elle a présenté des troubles de la conscience, une hypoxémie et des œdèmes périphériques. Il a été alors suspecté un syndrome lié à une intoxication à l'ATRA, qui a été arrêté et un traitement par corticoïdes a été instauré. En dépit de ces mesures, une insuffisance rénale persistait, pour laquelle une hémodialyse a été mise en place. Une biopsie rénale, à 5 semaines du traitement, a mis en évidence une thrombose de l'artère rénale associée à une nécrose du cortex rénal confirmée par l'angioTDM.

Ces trois cas cliniques ont conduit à suspecter l'implication de l'AT dans l'apparition d'une défaillance rénale avec nécrose corticale par atteinte microthrombotique.

2) Dans le contexte obstétrical

La grossesse est associée à des modifications de la physiologie rénale,

principalement secondaires à l'hypervolémie nécessaire au développement du fœtus et au développement utéro-placentaire. Les modifications rénales les plus importantes concernent l'hémodynamique, avec une baisse des résistances vasculaires périphériques, une expansion du secteur extracellulaire, une augmentation du flux plasmatique rénal et du débit de filtration glomérulaire d'environ 50%.

Dans la littérature, il n'existe actuellement pas de définition validée de l'IRA chez la femme enceinte ou au décours immédiat de l'accouchement. L'IRA gestationnelle doit être discutée devant toute augmentation du taux de créatinine plasmatique au-delà de 80 $\mu\text{mol/L}$, et/ou l'apparition d'une oligurie, ou bien la majoration du chiffre de créatinine plasmatique de +44 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures nécessitant des explorations biologiques supplémentaires. En effet, le seuil de créatinine est abaissé pendant la grossesse : l'augmentation du débit sanguin rénal s'accompagne d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire responsable d'une baisse de la créatinine plasmatique (33).

L'incidence de l'IRA au cours de la grossesse et du post-partum varie de manière importante en fonction des études, notamment du fait de l'absence de définition consensuelle. Par ailleurs, elle est plus élevée dans les pays à faible niveau de ressources. Dans les pays à niveau de ressources élevé, l'incidence des IRA associées à la grossesse (*pregnancy-related acute kidney injury*, AKI) est estimée entre 1,5 et 4,5 pour 10 000 accouchements (34), alors que dans les pays à faible niveau de ressources, son incidence est de 1 sur 50 grossesses(35)(36).

L'IRA en cours de grossesse survient préférentiellement à la fin du troisième trimestre de grossesse et au moment de l'accouchement. Les deux étiologies les plus fréquentes sont la pré-éclampsie et le HELLP syndrome, qui représentent

environ 40% des IRA liées à la grossesse (37). Les autres causes d'IRA chez la femme enceinte ou venant d'accoucher peuvent être classées en trois groupes, et sont similaires à celles observées dans la population générale : les causes pré-rénales ou fonctionnelles, les causes parenchymateuses, et les causes post-rénales ou obstructives, en sachant que les mécanismes peuvent s'associer.

L'IRA par nécrose corticale rénale (NCR) représente moins de 2% des cas d'IRA dans les pays à niveau de ressources élevé, et 6 à 7% des causes d'IRA dans les pays à faible niveau de ressources. La NCR résulte d'une ischémie rénale sévère secondaire à une hypoperfusion du tissu rénal, dans un contexte généralement de CIVD, avec des lésions microvasculaires ou de spasmes vasculaires extrêmes. Deux types de nécrose corticale rénale sont identifiés histologiquement (36) :

- Une nécrose corticale diffuse avec une destruction corticale globale confluyente s'étendant dans les colonnes de Bertin. Les tissus sous-capsulaires et juxtamédullaires sont conservés. L'insuffisance rénale est irréversible et terminale en raison d'une nécrose corticale diffuse ;
- Une nécrose corticale incomplète : la zone de nécrose corticale concerne un tiers à la moitié de l'ensemble du tissu cortical. La récupération de la fonction rénale est partielle et dépend de la proportion du tissu atteint.

En France, la plupart des cas de NCR étaient rapportés dans un contexte de septicémie puerpérale à *Clostridium perfringens*. Depuis l'adoption, en 1975, de la loi Veil autorisant l'avortement, ce syndrome a été quasiment éradiqué (33). Cependant, une recrudescence de cas de NCR a été observée dans le contexte des HPP sévères dans le Nord de la France depuis la fin des années 2000 (2 cas entre 1988 et 2008 et 18 cas entre 2009 et 2013). Ces 18 cas ont fait l'objet d'une étude rétrospective descriptive par Frimat et coll. publiée en 2016 (38). Dans cette série,

toutes les femmes incluses ont présenté une HPP sévère pour laquelle elles ont reçu de l'AT. Aucune d'entre elles n'avait un antécédent d'atteinte rénale, une seule présentait un facteur de risque de néphropathie (diabète de type 1), 4 étaient atteintes d'une prééclampsie. Toutes ont présenté un tableau d'HPP sévère avec des pertes sanguines moyennes à $2600\text{mL}\pm 1100\text{mL}$. Toutes présentaient une thrombopénie, deux tiers d'entre elles une CIVD, et environ la moitié une hémolyse secondaire. Seize femmes ont été transfusées, 15 ont reçu du fibrinogène concentré (dose moyenne $5,4\text{g}\pm 2$) et toutes de l'AT, avec une dose de charge comprise entre 1 et 4g (en moyenne $1,8\text{g}$), suivie pour 16 sur 18 femmes par une perfusion d'entretien de 0,5 à 1g/h pendant 2 à 16h (en moyenne pendant 5h). La dose totale d'AT variait entre 2 et 11g (moyenne $5,3\text{g}\pm 2,8$). Toutes les femmes ont été admises en réanimation pour IRA (créatinine moyenne de $202\ \mu\text{mol/L}$ (extrêmes : 88-361)), avec une anurie ou oligurie pour toutes les femmes sauf 1. Toutes ont dû être dialysées. Une NCR a été diagnostiquée chez ces 18 femmes. Aucune de ces femmes n'a récupéré complètement sa fonction rénale antérieure et 7 étaient atteintes d'une insuffisance rénale terminale.

Depuis la publication de cette série, un autre cas de NCR a été publié fin 2016 chez une femme primipare âgée de 16 ans, sans antécédent (39). L'accouchement par voie basse à terme s'est compliqué rapidement d'une HPP par atonie utérine avec CIVD dans un contexte de HELLP syndrome. La patiente a reçu 1g d'AT en IV, renouvelé 3h plus tard à la même dose. Dans les suites de la prise en charge, la patiente a présenté une anurie. L'échographie abdominale a montré alors des reins de taille normale, sans dilatation des cavités pyélo-calicielles, mais un thrombus mobile au niveau de la veine cave inférieure. Face à l'aggravation de la fonction rénale, la patiente est dialysée permettant de récupérer une diurèse à J22. L'IRM

rénale réalisée à J9 a mis en évidence une nécrose corticale rénale bilatérale. A un mois de l'accouchement, la patiente était toujours dépendante de l'hémodialyse.

Face à l'émergence de cas obstétricaux de NCR, le Club Anesthésie-Réanimation en Obstétrique (CARO) a émis, en septembre 2013, une alerte concernant une tendance supérieure à développer une IRA après HPP chez les femmes traitées par AT. Le CARO recommandait alors de limiter la dose totale d'AT à 2g, en particulier chez les femmes présentant des facteurs de risque tels qu'un sepsis, un HELLP et une oligo-anurie.

4. Problématique

1) Hypothèse

Les cas rapportés par Frimat et coll. de femmes atteintes de NCR dans un contexte d'HPP sévère ont été identifiés et explorés de manière rétrospective, et à partir de déclaration volontaire. Il est par conséquent impossible de conclure à un lien de causalité entre AT et NCR à partir de ces cas rapportés, survenus dans un contexte d'hémorragie sévère où d'autres facteurs peuvent altérer la fonction rénale de ces femmes. L'étude en population de toutes les femmes atteintes d'IRA dans un contexte d'HPP sévère constitue une première étape importante dans l'exploration des facteurs associés à la survenue de cette complication.

2) Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail est de décrire en population les femmes ayant présenté une hémorragie obstétricale sévère traitée par acide tranexamique et compliquée d'insuffisance rénale aiguë, afin de suggérer des facteurs responsables de survenue de l'insuffisance rénale aiguë par nécrose corticale rénale dans ce contexte.

II. Matériels et Méthodes

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive en population.

2. Population source

Les femmes incluses dans ce travail sont issues d'une étude prospective en population, l'étude EPIMOMS. L'étude EPIMOMS (EPIdémologie de la Morbidité Maternelle Sévère) (*ANNEXES 1 et 2*) est une étude multicentrique en population réalisée dans six régions de France (Alsace, Auvergne, Ile-de-France, Basse-Normandie, Lorraine et Rhône-Alpes) entre avril 2012 et novembre 2013 et coordonnée par l'équipe EPOPé de l'INSERM U1153. Le Dr Catherine Deneux-Tharaux est le chercheur au sein de cette unité responsable de l'étude EPIMOMS. Ce choix de régions a été motivé par la volonté de regrouper des zones contrastées en matière de population et d'organisation des soins. Les caractéristiques des parturientes et des maternités de ces régions sont comparables au profil français d'après les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 (40). Le premier objectif de ce travail a consisté à définir, par une méthode Delphi, l'ensemble de la morbidité maternelle aiguë sévère (MMAS) à partir d'un processus formalisé de consensus d'experts nationaux. Toutes les femmes présentant un évènement maternel morbide sévère survenant au cours la grossesse (au moins 22 semaines) jusqu'au 42^e jour en postpartum ont été incluses dans l'étude EPIMOMS de manière prospective, au sein des 118 maternités et 113 services de réanimation des 9 réseaux périnataux participants. Parmi les 182 309 accouchements de la population source, soit près d'1/5^{ème} des naissances en France sur la période d'étude, 2540 femmes présentant un évènement morbide maternel sévère (EMMS) ont été

prospectivement identifiées et incluses, ainsi qu'un échantillon représentatif au 1/50^{ème} des accouchements sans EMMS (n = 3651), soit au total 6191 femmes.

Dans cette étude, l'hémorragie obstétricale sévère (HOS) est définie par au moins un critère parmi les items suivants :

- Un volume des pertes sanguines supérieur à 1500ml
- Transfusion supérieure à 4 CG
- Embolisation artérielle
- Ligatures vasculaires, sutures compressives utérines
- Hystérectomie d'hémostase

Une définition consensuelle de l'insuffisance rénale aiguë a été proposée : il s'agit d'une IRA avec créatininémie > 135 µmol/L ou d'une oligurie <500ml/24h.

3. Population de l'étude

La population d'étude est constituée des femmes issues de l'étude EPIMOMS atteintes d'hémorragie obstétricale sévère traitées par acide tranexamique, et qui ont présenté une IRA selon la définition proposée.

4. Variables étudiées

Au sein de la population d'étude, nous avons décrit les caractéristiques suivantes :

1-Les caractéristiques des femmes, de la grossesse et de l'accouchement :

- Caractéristiques maternelles : âge, nationalité, index de masse corporelle (IMC), parité, gestité, antécédents médicaux (atteinte de la fonction rénale préexistante, pathologies à risque d'IRA (lupus, diabète, pathologie hypertensive) et antécédents obstétricaux (antécédent de césarienne, antécédent d'HPP))

- Caractéristiques de la grossesse : mode de conception (grossesse spontanée ou induite), gémellité, pathologies hypertensives liées à la grossesse (HTA gravidique, HELLP syndrome, pré-éclampsie, éclampsie), diabète gestationnel (oui/non)
- Caractéristiques de l'accouchement : âge gestationnel (semaines d'aménorrhée), mode d'entrée en travail (déclenchement ou spontané), administration d'ocytocine au cours du travail (oui/non), voie d'accouchement (voie basse spontanée, voie basse instrumentale, césarienne programmée, césarienne avant travail, césarienne en cours de travail)

2-Les caractéristiques de l'HOS, de sa sévérité et de sa prise en charge ont également été décrites :

- Etiologie de l'HOS
- Caractéristiques cliniques de la sévérité de l'HOS : quantité de pertes sanguines totales, instabilité hémodynamique et choc hémorragique
- Caractéristiques biologiques de la sévérité : variations du taux d'hémoglobine (différence entre l'Hb de référence avant l'accouchement et le nadir d'Hb), nadir de la fibrinogénémie, CIVD (Coagulation Intravasculaire Disséminée), taux de plaquettes, hémolyse, cytolysé hépatique
- Prise en charge obstétricale : administration de prostaglandines (sulprostone), embolisation, nécessité d'une chirurgie d'hémostase conservatrice tels que les ligatures vasculaires, un capitonnage utérin et une hystérectomie d'hémostase, packing intra-abdominal

- Prise en charge anesthésique : remplissage vasculaire (cristalloïdes, colloïdes), transfusion (oui/non, nature (CGR, PFC, plaquettes) et quantité), concentré de fibrinogène (oui non et quantité), administration de facteur VII activé recombinant, de PPSB, nécessité de recours aux catécholamines (oui/non), hospitalisation en réanimation (oui/non)
- Le protocole d'administration de l'AT a été décrit : la dose de charge (oui/non et sa quantité), la dose totale et le mode d'administration (continue/bolus). En cas d'administration prolongée, la dose d'entretien a également été colligée.

3-Les caractéristiques de l'atteinte rénale ont également été décrites :

- Les caractéristiques cliniques (diurèse conservée ou non, symptômes associés tels qu'une asthénie, HTA, œdèmes, céphalées, OAP)
- Les caractéristiques biologiques (valeurs maximales au cours de la prise en charge de l'urée plasmatique et de la créatininémie)
- Réalisation d'une biopsie rénale (oui/non) et si oui, les résultats anatomo-pathologiques et histologiques
- Réalisation d'une imagerie rénale (oui/non) et si oui, laquelle et ses résultats : échographie, TDM, IRM
- La prise en charge rénale spécifique : hémodialyse (oui/non, nombre de jour), corticoïdes (oui/non)
- L'évolution de l'atteinte rénale : régression ou évolution vers une insuffisance rénale chronique

5. Analyses statistiques

Nous avons calculé la proportion de femmes atteintes d'HOS et traitées par AT au sein de la population EPIMOMS, ainsi que la proportion de femmes parmi celles-ci qui ont présenté une IRA. La proportion des femmes ayant accouché et ayant présenté un EMMS et la proportion des HOS survenues parmi elle ont été calculées. La proportion d'HOS compliquées d'IRA a été également calculée parmi les femmes non traitées par AT et parmi celles ayant été traitées par AT.

Nous avons décrit les caractéristiques maternelles, de la grossesse, de l'accouchement et les caractéristiques de l'HOS (clinique, biologique, sévérité et prise en charge obstétricale et anesthésique) ainsi que les caractéristiques de l'atteinte rénale pour chacune des femmes présentant une HOS traitée par AT et compliquée d'IRA de manière individuelle. Nous avons également rapporté les proportions pour les variables qualitatives en pourcentage, les médianes avec les extrêmes et les IQR pour les valeurs quantitatives.

Toutes les données détaillées sur les caractéristiques maternelles, de la grossesse et du déroulement de l'accouchement ont été recueillies pour toutes ces femmes à partir de la base de données disponible pour l'étude EPIMOMS dans l'unité INSERM U11553, équipe EPOPé. Tous les services où les femmes incluses ont été prises en charge ont également été contactés spécifiquement dans le cadre de ce travail afin de récupérer des données plus détaillées, en particulier concernant le protocole d'administration d'AT et l'atteinte rénale.

L'étude EPIMOMS a été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et a

respecté les exigences légales de la “Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés” (CNIL déclaration n°912210, accord décision : DR-2012-322).

III. Résultats

Au total, 182 309 accouchements ont eu lieu dans les 9 réseaux de périnatalité participant à l'étude EPIMOMS en France entre Mai 2012 et Novembre 2013. Parmi ces femmes, 2 540 femmes (1,4% des accouchements) ont présenté un événement morbide maternel sévère suivant la définition EPIMOMS. La cause la plus fréquente de l'EMMS était l'HOS, qui touchait 1 655 femmes (0,9% des accouchements, 65% des EMMS). Parmi celles-ci, 538 ont été traitées par AT (32% des HOS), dont 20 ont présenté une IRA (1,2% des HOS et 3,7% des HOS traitées par AT). (Figure 4)

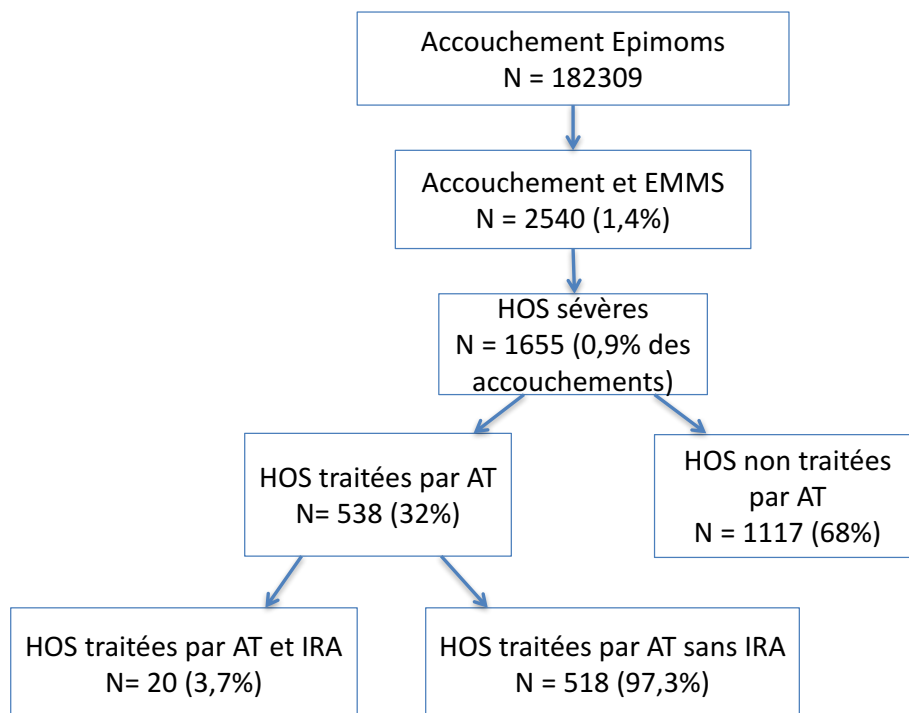


Figure 4: diagramme de flux de la population d'étude

Les caractéristiques de chacune des 20 femmes incluses dans cette étude sont décrites dans le tableau 1.

Caractéristiques maternelles

L'âge médian au moment du diagnostic d'HOS était de 30 ans (extrêmes 21-40 ans). Un quart des femmes avaient plus de 35 ans et 75% étaient primipares. Deux femmes présentaient un facteur de risque d'IRA avant l'accouchement (une femme avait un diabète de type 1 et une deuxième avait un diabète de type 2 et une HTA).

Caractéristiques obstétricales

La proportion des grossesses multiples était de 15% des femmes incluses. Un tiers des femmes (7/20) avaient une pathologie hypertensive gravidique : 3 femmes ont présenté une HTA gravidique isolée, 1 femme a développé une prééclampsie seule et 3 femmes ont d'abord présenté une HTA gravidique qui s'est compliquée secondairement de prééclampsie. A noter que parmi les femmes ayant présenté une HOS sans IRA, 8% d'entre elles présentaient une pathologie hypertensive gravidique en fin de grossesse.

Caractéristiques de l'accouchement

L'âge gestationnel médian à l'accouchement était de 38 SA (extrêmes 28-41 SA). Huit femmes (40%) ont accouché avant 37 SA. Un déclenchement a été réalisé chez 9 femmes, dont les 7 femmes qui présentaient une pathologie hypertensive gravidique. Onze femmes (55%) ont accouché par césarienne, dont 7 en urgence. Trois femmes, parmi les 9 qui ont accouché par voie basse, ont eu un accouchement instrumental.

Caractéristiques de l'hémorragie obstétricale sévère

40% des femmes avaient des pertes sanguines estimées supérieures à 2500 mL. Les pertes sanguines estimées médianes étaient de 2300 mL (IQR 1000-5000 mL). Les HOS étaient en majorité dues à une atonie utérine (65%). Les autres causes étaient dues, par ordre décroissant, à un hématome rétro-placentaire (15%), une embolie amniotique (15%), des lésions périnéales (5%), et une rupture utérine (5%). Neuf femmes ont présenté une instabilité hémodynamique avec un état de choc hémorragique, dont 4 d'entre elles ont été traitées par catécholamines. Deux femmes ont présenté un arrêt cardio-respiratoire avec nécessité de mise en place d'une assistance cardio-respiratoire par ECMO.

Le nadir d'hémoglobine médian était de 7 g/dL (IQR 2-10,5 g/dL) et celui du fibrinogène plasmatique de 1,2 g/L (IQR 0,1-4,2 g/dL). Les variations médianes d'hémoglobine étaient de 5 g/dL (extrêmes 2,3-7,5 g/dL). Cinq femmes (20%) avaient un fibrinogène <1g/L.

Toutes les femmes ont présenté une thrombopénie, dont la médiane était de 57500/mm³ (extrêmes 135 000-25 000/mm³). 75% des femmes avaient une CIVD, 40% une hémolyse et 65% une cytolysse hépatique.

Prises en charge anesthésique et obstétricale de l'HOS

Toutes les femmes ont reçu de l'AT à la dose totale médiane de 2g (IQR 2-5 g), 14 femmes ont eu une dose de charge (valeur médiane 1g (IQR 1-3 g)) et 7 femmes ont eu une dose d'entretien comprise entre 1 et 4 g (valeur médiane de 2 g). Huit femmes (40%) ont reçu plus de 2g d'AT au total. Quatre femmes ont reçu un bolus initial supérieur à 1g, 4 femmes ont eu une dose d'entretien en AT supérieure à 1g/h. Concernant le reste de la prise en charge, de la sulprostone a été administrée chez 95% des femmes avec une dose médiane totale de 1000 µg (extrêmes 0-1500 µg).

Huit femmes ont nécessité un remplissage par colloïdes (7 femmes ont reçu des HEA dont 2 en association avec de l'albumine et 1 femme a eu des gélatines), à la quantité médiane de 500 mL (IQR 500-1000 mL) et 14 femmes ont eu un remplissage par cristalloïdes, à la quantité médiane de 1500 mL (extrêmes 0-3000 mL).

Toutes sauf une ont été transfusées en CGR et PFC, les quantités médianes de CGR et de PFC étaient respectivement de 7 unités (IQR 3,5-34) et 4 unités (IQR 2-36) (ratio médian PFC/CG=0,9). Une transfusion de plus de 4 CGR a été nécessaire pour 11 femmes (55%). Une transfusion par CPA a été réalisée chez 11 femmes, à la dose médiane de 3 unités (extrêmes 1-9). Du concentré de fibrinogène a été administré chez 13 femmes, à la dose totale médiane de 4,5 g (IQR 3-12). Trois femmes ont reçu du facteur VII activé recombinant et une femme a reçu du PPSB.

Une chirurgie d'hémostase (ligature et/ou suture utérine) a été réalisée chez 9 femmes : 8 femmes ont bénéficié d'une ligature vasculaire et d'un capitonnage et 1 femme a bénéficié d'un capitonnage utérin seul. Au total, 5 femmes ont eu une hystérectomie d'hémostase, dont 4 après échec des chirurgies d'hémostase.

Un transfert en réanimation a été nécessaire pour 11 femmes, dont 5 étaient intubées ventilées.

Caractéristiques de l'atteinte rénale

L'IRA est apparue dans un délai médian de 7 heures après l'accouchement (IQR 3,5-20 heures), avec une oligo-anurie chez 55% des femmes. L'urémie maximale médiane et la créatininémie médiane maximale était respectivement de 10,4 mmol/L (5-38 mmol/L) et de 294 μ mol/L (extrêmes 182-864 μ mol/L).

Une créatininémie supérieure à 400 μ mol/L a été observée chez 6 femmes, pour lesquelles les caractéristiques maternelles, de la grossesse, de l'accouchement et de l'HPP ne se distinguaient pas particulièrement des autres femmes, en dehors de la présence d'une thrombopénie chez chacune d'entre elles. En particulier, l'HPP n'était pas particulièrement sévère chez ces 6 femmes : 2 sur 6 ont eu un geste d'hémostase invasif, aucune femme n'a été hystérectomisée et 1 femme sur les 6 a été transfusée de plus de 10 CGR. Une prééclampsie n'a été retrouvée que chez 1 de ces 6 femmes qui présentaient les valeurs de créatininémie les plus élevées. Les doses d'AT administrées chez ces 6 femmes étaient hétérogènes, allant de 1 à 4g.

Parmi les 20 femmes incluses dans l'étude, une imagerie rénale a été réalisée chez 10 d'entre elles, dont une échographie rénale dans 7 cas et une TDM dans 3 cas. Aucune imagerie n'a rapporté de nécrose corticale rénale. Une ponction biopsie rénale avec anatomo-pathologie a été effectuée chez une seule femme et a retrouvé des lésions de nécrose tubulaire aiguë. Une hémodialyse a été nécessaire chez 5 femmes, avec une durée médiane de 2,5 jours (extrêmes 2-7). Aucune femme n'a évolué vers une insuffisance rénale chronique.

Tableau 1: Caractéristiques des femmes présentant une HOS traitée par AT et compliquée d'IRA

Femmes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Caractéristiques maternelles																					
Age (années)	28	21	29	29	35	30	30	38	40	34	32	29	30	23	26	28	42	39	30	42	
IMC	23	23	19	22	19	23	18	20	21	30	18	21	22	24	ND	ND	ND	22	33	25	
Parité	2	1	1	2	0	0	0	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	
FdR IRA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HTA DT1	-	-	-	-	DT2	-
Caractéristiques de la grossesse																					
Grossesse multiple	-	-	-	Oui	Oui	-	-	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Age gestationnel (SA)	40	40	29	35	32	38	39	33	41	31	40	27	37	38	40	38	38	36	31	41	
Prééclampsie	-	-	Oui	-	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui	-	-	
HTA gravidique	-	Oui	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui	-	-	-	-	Oui	-	Oui	-	
Diabète gestationnel	-	-	-	-	-	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Caractéristiques de l'accouchement																					
Déclenchement	-	-	Oui	Oui	-	Oui	-	-	-	Oui	-	Oui	-	Oui	-	-	Oui	Oui	Oui	-	
AVB spontané	-	Oui	-	Oui	-	-	Oui	-	-	Oui	-	-	-	-	-	-	-	Oui	Oui	-	
AVB instrumental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui	-	-	-	Oui	-	-	Oui	
Césarienne avant travail	-	-	Oui	-	Oui	-	-	Oui	-	-	-	-	-	-	-	Oui	-	-	-	-	
Césarienne en cours de travail	Oui	-	-	-	-	Oui	-	-	Oui	-	Oui	Oui	-	Oui	Oui	-	-	-	-	-	
Caractéristiques cliniques de l'HOS																					
Pertes sanguines totales (mL)	ND	1000	2600	750	5000	250	3500	700	2000	2500	2200	3400	500	ND	4000	2000	2400	2500	0	700	
Instabilité hémodynamique/choc	Oui	-	-	-	-	-	Oui	-	Oui	-	Oui	Oui	-	Oui	Oui	-	Oui	Oui	ND	ND	
Caractéristiques biologiques de l'HOS																					
Nadir Hémoglobininémie (g/dL)	7	3,9	5,8	8,9	7	8,6	2	6,5	6,8	7,8	9,2	7,4	7,6	6,2	9,1	10,5	7	5,5	4,9	8,3	
Hémolyse	ND	ND	-	ND	Oui	-	-	Oui	Oui	-	-	-	Oui	-	-	Oui	-	Oui	Oui	Oui	
Cytolyse hépatique	ND	Oui	-	Oui	ND	-	-	Oui	Oui	-	Oui	Oui	Oui	-	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
Taux de plaquettes X 10 ⁹ /mm ³	84	70	25	109	44	135	36	52	21	99	46	62	105	81	68	81	49	53	48	42	

Nadir fibrinogénémie (g/L)	1,3	1	1,1	1,3	1	4,2	0,6	1,6	1,1	0,5	2,2	1,1	0,6	1,5	0,1	2,7	1,77	1,85	0,47	1,35
CIVD	Oui	Oui	Oui	ND	Oui	-	Oui	-	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-	ND	ND	Oui	Oui
Traitement de l'HOS																				
Acide tranexamique																				
Dose du bolus initial (g)	ND	1	1	1	1	1	1,5	1	ND	1	0,5	2	1	3	ND	1	ND	3	1	ND
Dose d'entretien (g/h)	ND	3	3	4	1	0	0	1	ND	3	1,5	0	1	0	ND	0	ND	0	0	ND
Dose totale (g)	2	4	4	5	2	1	1,5	2	3	4	2	2	3	3	ND	1	ND	3	1	2
Durée d'exposition (h)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,25	ND	4	ND	ND	1,25	ND	ND	ND	ND	3	ND	ND
Autres traitements																				
Sulprostone (µg)	0	1000	1500	1250	250	500	1000	1000	1000	1000	ND	1000	1000	1000	1000	1500	500	1000	ND	1000
Cristalloïdes (mL)	2000	2000	2125	2000	3000	1000	2500	500	1500	500	1000	2000	ND	0	ND	ND	ND	1500	ND	1500
Colloïdes (mL)	0	1500	1000	500	1500	0	0	0	1000	500	1500	0	500	0	ND	ND	ND	0	ND	0
CGR (unités)	9	6	3	0	17	2	12	3	7	4	2	7	4	13	9	3	34	7	4	11
PFC	15	7	2	0	17	2	9	2	6	3	2	4	2	15	9	1	36	6	4	2
CPA	4	1	1	0	4	0	3	0	0	0	0	0	0	1	9	0	7	1	3	1
Fibrinogène (g)	9	4,5	4,5	0	7,5	0	3	0	1,5	6	0	12	0	3	9	1,5	7,5	4,5	0	0
Facteur VII recombinant activé	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui	-	Oui	-	-	-
Procédures invasives	L/C/H	L/C/H	-	-	L/C/E/H	-	L/C/H	-	L/C	-	L/C	L/C	-	C	L/C	-	H	-	-	E
Caractéristiques de l'atteinte rénale																				
Oligo-anurie	Oui	-	-	-	-	-	-	-	Oui	ND	Oui	Oui	Oui	-	-	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Pic de créatininémie (µmol/L)	108	294	781	130	330	144	149	180	484	217	217	298	275	188	671	628	ND	302	864	616
Pic d'urée (mmol/L)	ND	10,4	ND	ND	17,3	5,1	10	9	22,9	9	9,5	12	11	7,1	20	29	7	ND	15,5	12
Imagerie	ND	Oui	Oui	-	Oui	Oui	ND	-	-	-	Oui	Oui	Oui	-	Oui	Oui	Oui	-	-	-
Anatomo-pathologie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui	-	-	-	-
Dialyse	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui	Oui	Oui	-	-	Oui

FdR = facteur de risque ; HTA = hypertension artérielle, DT1 = diabète de type 1 ; L = Ligatures des artères utérines, C = Capitonnage, E = Embolisation, H = Hystérectomie ; ND = non disponible ; CGR = Culots globulaire, PFC = Plasma frais congelé, CPA = Concentré plaquettaire, HOS = Hémorragie obstétricale sévère, CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée

IV. Discussion

Dans cette étude en population, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'hémorragie obstétricale sévère est plus fréquente chez les femmes ayant reçu de l'AT au cours de leur prise en charge par rapport à celles qui n'en n'ont pas reçu. Cependant, l'utilisation d'AT ne semble pas être associée à la survenue de nécrose corticale rénale. L'existence d'une pathologie hypertensive gravidique préalable est particulièrement fréquente chez les femmes avec HOS se compliquant d'IRA.

L'exploration des facteurs impliqués dans la survenue d'une IRA dans le contexte hémorragique n'est pas facile. En effet, l'hémorragie sévère représente à elle seule un risque d'insuffisance rénale aiguë, secondaire à la baisse du débit sanguin et du transport artériel en oxygène qui en résulte. Il a d'ailleurs été montré que l'IRA est fréquemment la manifestation la plus précoce d'une atteinte polyviscérale chez les patientes atteintes d'HPP (41). La fréquence de l'IRA, 3 fois plus élevée chez les femmes compliquée d'une HOS et traitées par AT par rapport à celles qui n'en reçoivent pas, semble être un argument en faveur de l'hypothèse d'un rôle de l'AT dans la survenue de l'IRA, mais elle peut aussi s'expliquer par un biais d'indication : l'HOS chez les femmes traitées par AT était probablement plus grave que chez celles qui n'en n'ont pas reçu.

Comme nous l'avions rappelé en introduction, l'implication de l'utilisation de l'AT, notamment en administration prolongée, dans la survenue de NCR secondaire à une HOS a été évoquée dans la série de cas publiée par Frimat et coll. Cependant, cette série de cas diffère par plusieurs aspects de notre étude. Premièrement, la sélection des cas est différente entre les deux travaux. Dans l'étude de Frimat et coll., les

critères de sélection étaient les femmes atteintes de NCR nécessitant une dialyse d'au moins 7 jours secondaire à une HOS. Par conséquent, le tableau d'IRA sévère était au premier plan. Deuxièmement, les cas étaient identifiés par déclaration volontaire, ce qui entraîne donc un biais de sélection important. Dans notre travail nous avons utilisé une approche en population, afin de pouvoir calculer l'incidence de l'IRA dans ce contexte. Nos résultats sont beaucoup plus rassurants en ce qui concerne les complications rénales secondaires à l'HOS. En effet, aucun cas de NCR n'a été retrouvé sur une période de 18 mois dans 6 régions.

Il faut remarquer que, dans notre travail, les explorations rénales sont rarement réalisées, ce qui peut avoir entraîné une sous-estimation du diagnostic de NCR. Cependant, le pronostic rénal favorable chez toutes les femmes incluses dans notre étude plaide en faveur de l'absence de NCR.

Par ailleurs, nous avons observé dans notre travail que les femmes qui ont l'atteinte rénale la plus sévère dans notre travail (créatininémie $>400 \mu\text{mol/L}$) ne se distinguent pas particulièrement des autres femmes atteintes d'IRA. En particulier les doses d'AT chez ces 6 femmes ne sont pas particulièrement élevées.

Dans la cohorte décrite par Frimat et coll., les auteurs évoquaient le rôle potentiel de la dose totale d'AT élevée (dose moyenne d'AT administrée $5,3\text{g} \pm 2,8$), ainsi que la durée d'exposition prolongée à cette molécule. Dans notre série, les doses totales apparaissent également élevées (la période d'étude est antérieure à la mise en garde émise par le CARO), avec 8 femmes sur 20 qui reçoivent au total une dose supérieure à 2g, sans pour autant rapporter des pronostics d'atteinte rénale aussi péjoratifs.

Enfin, l'étude WOMAN apporte également des résultats rassurants, puisque parmi les 20 000 femmes présentant une HPP et randomisées entre AT (2g au total)

versus placebo, la fréquence de l'IRA ne différait pas entre les 2 groupes (groupe AT : 129 femmes ont présenté une IRA soit 1,3% des femmes traitées par AT pour une HOS versus 118 femmes dans le groupe placebo soit 1,2%, $p = 0,5$) (29).

Dans notre travail, un tiers de femmes présentaient une pathologie hypertensive gravidique, cette proportion est plus élevée que chez les femmes dont l'HOS ne se complique pas d'IRA. En effet, comme nous l'avons rappelé en introduction, la prééclampsie et le HELLP syndrome sont les premières causes d'IRA en cours de grossesse (37). Il faut donc rester surtout vigilant à la fonction rénale dans ce contexte, en particulier si une hypovolémie secondaire à une HOS se surajoute.

Par ailleurs, on peut observer que parmi les femmes incluses dans notre étude, la sévérité de l'hémorragie obstétricale était variable d'une femme à l'autre, en particulier en termes de pertes sanguines. Ceci confirme le fait que ce ne sont pas uniquement les hémorragies très abondantes qui se compliquent d'IRA. Par ailleurs, on peut noter également une discordance dans certains cas entre des quantités de pertes sanguines estimées faibles et des nadirs d'hémoglobine très bas (exemple cas 2 et 7), soulignant les difficultés pratiques dans ce contexte à mesurer correctement les saignements comme nous l'avons évoqué en introduction.

Force et limites

Le design en population de notre étude en constitue sa force principale. En effet, elle permet d'estimer une incidence de survenue de l'HOS compliquée d'IRA traitée ou non par AT. Par ailleurs, elle permet de montrer que même si on avait une impression d'augmentation de la survenue de NCR suite à l'augmentation de cas rapportés de manière spontanée, une NCR dans le contexte de l'HOS reste un

évènement exceptionnel en population, dont les causes sont encore obscures. Cette augmentation des cas de NCR pourrait ainsi être expliquée par l'augmentation de la fréquence d'hémorragie du postpartum rapportée dans différentes études de pays à niveau de ressources comparables à la France, comme le Canada (42)(43).

Une des limites principales de notre étude est la présence de données manquantes : malgré une recherche active des données auprès des cliniciens en charge des femmes incluses dans cette étude, nous n'avons pas pu recueillir de manière exhaustive toutes les caractéristiques du protocole d'administration d'AT chez ces femmes. En particulier la période d'exposition à l'AT était très rarement renseignée, alors que Frimat et coll. évoquent l'imputabilité d'une administration prolongée d'AT dans la survenue de NCR. Nous disposions toutefois de la dose totale administrée chez toutes les femmes sauf 2, ce paramètre reflétant bien qu'imparfaitement la durée d'exposition à l'AT.

V. Conclusion

A partir de cette étude en population, nous avons observé que, si l'utilisation de l'acide tranexamique est plus fréquemment observée chez les femmes présentant une hémorragie obstétricale sévère compliquée d'insuffisance rénale aiguë que chez celles ayant une hémorragie obstétricale non compliquée d'insuffisance rénale aiguë, la survenue de nécrose corticale rénale ne semble pas augmentée. Nos résultats sont donc plutôt rassurants quant à l'utilisation de l'acide tranexamique dans le contexte de l'hémorragie obstétricale sévère. La description en population des cas d'insuffisance rénale aiguë survenue dans un contexte d'hémorragie obstétricale sévère, traitée par acide tranexamique, constitue l'étape princeps de l'exploration de l'association entre cette molécule et l'IRA dans le contexte de l'HOS. La comparaison, à niveau de sévérité de l'hémorragie comparable, des issues des femmes présentant une hémorragie obstétricale sévère traitée par AT à celles qui ont présenté une hémorragie obstétricale sévère mais qui n'ont pas reçu d'acide tranexamique constitue la prochaine étape de recherche.

VI. Bibliographie

1. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol.* mars 1997;104(3):275-7.
2. Deneux-Tharaux C, Bonnet M-P, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du postpartum. /data/revues/03682315/v43i10/S0368231514002671/ [Internet]. 2014 [cité 1 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/942062>
3. CNGOF_2014_HPP.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_HPP.pdf
4. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsén L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2009;201(3):273.e1-9.
5. Driessen M, Bouvier-Colle M-H, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz R-C, Deneux-Tharaux C, et al. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstet Gynecol.* janv 2011;117(1):21-31.
6. Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle M-H, Le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. [Maternal mortality in France, 2007-2009]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* nov 2013;42(7):613-27.
7. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juin 2011;90(6):615-20.
8. 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.
9. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 16 déc 2016;
10. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. AN ACTIVE STEREO-ISOMER (TRANS-FORM) OF AMCHA AND ITS ANTIFIBRINOLYTIC (ANTIPLASMINIC) ACTION IN VITRO AND IN VIVO. *Keio J Med.* 1964;13:177-85.
11. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 27 juill 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222526.htm>
12. Rosencher N, Ozier Y, Samama CM, Godier A. Place de l'acide tranexamique : pas cher, pas de contre-indication, pas de raison de ne pas en faire. *Sang Thromb Vaiss.* 1 janv 2015;27(1):34-42.
13. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054.
14. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2011;(3):CD001886.
15. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* juin 1999;57(6):1005-32.
16. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9734):23-32.
17. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 26 mars 2011;377(9771):1096-101, 1101.e1-2.
18. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation.* 1 févr

2015;1(1):62-74.

19. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care Lond Engl.* 12 avr 2016;20:100.
20. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* juin 2017;34(6):332-95.
21. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):632-43.
22. CNGOF. EXTRAIT des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique [Internet]. 2008. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/081204RPC_menometro.pdf
23. Heesen M, Böhmer J, Klöhr S, Rossaint R, van de Velde M, Dudenhausen JW, et al. Prophylactic tranexamic acid in parturients at low risk for post-partum haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* oct 2014;58(9):1075-85.
24. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oct 2016;123(11):1745-52.
25. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth.* avr 2015;114(4):576-87.
26. Yang H, Zheng S, Shi C. [Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001;36(10):590-2.
27. Gungorduk K, Asıcıoğlu O, Yıldırım G, Ark C, Tekirdağ Aİ, Besimoglu B. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. *Am J Perinatol.* 2013;30(5):407-13.
28. Ducloy-Bouthors A-S, 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 Lond Engl.* 2011;
29. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 27 mai 2017;389(10084):2105-16.
30. Koo JR, Lee YK, Kim YS, Cho WY, Kim HK, Won NH. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mars 1999;14(3):750-2.
31. Odabaş AR, Cetinkaya R, Selçuk Y, Kaya H, Coşkun U. Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2001;16(1):189-90.
32. Levin M-D, Betjes MGH, V d Kwast TH, Wenberg BL, Leebeek FWG. Acute renal cortex necrosis caused by arterial thrombosis during treatment for acute promyelocytic leukemia. *Haematologica.* 2003;88(6):ECR21.
33. Belenfant X, Pallot J-L, Reziz K, Léger SS. Insuffisance rénale aiguë et grossesse. [Httpwwwem-Premiumcomfrodonuniv-Paris5frdatatraitnesnep18-38763](http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/datatraitnesnep18-38763) [Internet]. [cité 27 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/article/25499>
34. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol.* nov 2012;120(5):1029-36.
35. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, Pandey LK, Sharatchandra L, Arora P, et al. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Ren Fail.* janv 2010;32(3):309-13.
36. Prakash J, Singh VP. Changing picture of renal cortical necrosis in acute kidney injury

in developing country. *World J Nephrol.* 6 nov 2015;4(5):480-6.

37. Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol.* 2011;24(5):554-63.

38. Frimat M, Decambon M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, et al. Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2016;68(1):50-7.

39. Masson E. Nécrose corticale rénale bilatérale et thrombose de la veine cave inférieure compliquant une hémorragie de la délivrance chez une primipare âgée de 16 ans [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/1105766/article/necrose-corticale-renale-bilaterale-et-thrombose-d>

40. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, 1 la C nationale des ENP. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. /data/revues/03682315/v41i2/S0368231511003309/ [Internet]. 31 mars 2012 [cité 11 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/703520>

41. Jonard M, Ducloy-Bouthors A-S, Boyle E, Aucourt M, Gasan G, Jourdain M, et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care.* 2014;4:36.

42. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2007;114(6):751-9.

43. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* août 2011;33(8):810-9.

ANNEXE 1



Morbidité Maternelle Sévère










Definition issue d'un consensus formalisé d'experts
Femmes dès 22SA jusqu'à 42j du post-partum



ENTITE	CRITERES (au moins un)
•Hémorragie obstétricale sévère	. Volume des pertes sanguines \geq 1500ml . Transfusion \geq 4 CG . Embolisation artérielle . Ligatures vasculaires, sutures compressives utérines . Hystérectomie d'hémostase
•Eclampsie	Convulsions chez une femme pré-éclamptique diagnostiquée ou non, et non attribuables à une autre cause
•HELLP seulement si MMS associée	HELLP* seulement si associé à un hématome ou rupture hépatiques * ASAT $>$ 3N, diminution haptoglobine ou augmentation schizocytes ou bilirubinémie et plaquettes $<$ 50 000 mm ³
•Pre-eclampsie seulement si MMS associée	Prééclampsie** ayant conduit à un accouchement provoqué ou une interruption thérapeutique de grossesse, à un terme $<$ 32SA pour indication maternelle essentielle ou prépondérante ** pré-éclampsie définie par PAS \geq 140mmHg et PAD \geq 90mmHg après 20 SA et protéinurie $>$ 0,3g/24h RPC 2009
•Embolie pulmonaire crurotique	Eléments cliniques évocateurs + imagerie pulmonaire positive + traitement. (imagerie : scanner spirale ou scintigraphie ou doppler / traitement : héparine ou thrombolysé ou embolectomie)
•HRP seulement si MMS associée	Hématome Rétro Placentaire avec un critère de dysfonction hématologique
•Accident vasculaire cerebral constitué	Diagnostic par imagerie d'AVC ischémique ou hémorragique, y compris les thromboses veineuses cérébrales et les hémorragies sous-arachnoïdiennes.
•Accident ischémique transitoire	Déficit neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne dont les symptômes § régressent totalement en 24 heures, sans preuve d'infarctus à l'imagerie (IRM ou scanner), en l'absence de diagnostic de migraine accompagnée et confirmé par un neurologue § cécité monoculaire / aphasie / hémianopsie/ troubles moteurs et/ou sensitifs uni ou bilatéraux. Recommandations HAS 2007
•Trouble psychiatrique sévère aigu	. Trouble psychiatrique aigu ou décompensation d'un état en cours (trouble psychotique aigu, trouble dépressif majeur, trouble bipolaire) diagnostiqué par un psychiatre . Tentative de suicide
•Dysfonction cardio-vasculaire	. Arrêt cardiaque . Œdème aiguë du poumon avec hypoxémie $<$ 60mmHg ou SaO ₂ $<$ 90% ou traitement par diurétique . HypoTAS $<$ 90mmHg pendant $>$ 60min ou réfractaire au remplissage (état de choc) . Dysfonction ventriculaire gauche aiguë avec FEVG $<$ 40% . Nécessité d'un traitement vasopresseur / inotrope positif par voie IV continue . Décompensation d'une cardiopathie pré-existante nécessitant une prise en charge spécialisée. . Troponinémie $>$ 1 μ g/l
•Dysfonction respiratoire	. Hypoxémie aiguë $<$ 60mmHg ou SaO ₂ $<$ 90% en air ambiant . Ventilation mécanique ou non invasive (hors pathologies chroniques) en dehors d'une anesthésie
•Dysfonction rénale	. Insuffisance rénale aiguë avec créatininémie $>$ 135 μ mol/L . Oligurie $<$ 500ml/24h
•Dysfonction neurologique	Coma quels que soient le stade et la durée #
•Dysfonction hépatique	. TP $<$ 60%, en l'absence de déficit constitutionnel . Bilirubinémie directe $>$ 5 micromol/l
•Dysfonction hématologique	. Thrombopénie $<$ 50 000/mm ³ hors maladie chronique . Anémie aiguë (hors anémie chronique) $<$ 7g/dl . CIVD (plaquettes $<$ 50 000/ mm ³ ou TP $<$ 60% ou Fibrinogène $<$ 2g/l)
•Procédures chirurgicales en dehors de l'accouchement	. Hystérectomie secondaire . Reprise chirurgicale post-césarienne hors hématome ou infection de paroi
•Admission en service de Réanimation ou Unité de Soins Intensifs (hors admissions en USC)	
• Décès maternel (pendant la grossesse, l'accouchement et jusqu'à 42 jours du post-partum)	

#Le coma stade 1 (coma vigile) correspond à une altération de la conscience (obnubilation, réponse aux stimuli douloureux uniquement)

ANNEXE 2

Organe	Diagnosics	Clinique	Biologie	Imagerie	Actes / Traitements
	Hémorragie obstétricale sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Pertes sanguines ≥ 1500 ml 			<ul style="list-style-type: none"> • Transfusion $\geq 4CG$ • Embolisation artérielle • Ligatures vasculaires • Hystérectomie d'hémostase
	HRP seulement si MMS associée	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsions 	HRP avec dysfonction hématologique		<ul style="list-style-type: none"> • Accouchement OU TTG $< 325A$ pour indication maternelle essentielle ou prépondérante
	Examinateur Prééclampsie* seulement si MMS associée HELLP seulement si associé à Nématome/rupture hépatique Dysfonction hépatique Dysfonction hématologique		<ul style="list-style-type: none"> • HELLP = ASAT > 31 + hémolyse (1 schéocytes ou bilir OU 1 hépcoglobine) + plaquettes $< 50 000/mm^3$ • TP $< 60\%$ hors déficit constitutionnel • Brûlure hématique directe $> 5 \mu mol/L$ • Thrombopénie aigüe $< 50 000/mm^3$ • Hb $< 7g/dl$ hors anémie chronique • CVD = Ferritine $< 2g/l$ OU TP $< 60\%$ OU plaq $< 50 000/mm^3$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Hématome / rupture foie 	
	Embolie pulmonaire cronique Dysfonction respiratoire Dysfonction cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Sa O2 $< 90\%$ en air ambiant • Arrêt cardiaque • TAs < 90 mmHg pendant > 60 min OU refractaire ramplissage 	<ul style="list-style-type: none"> • PaO2 < 60 mmHg (hypoxémie aigüe) • Troponine $> 1 \mu g/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic d'EP a • Imagerie pulmonaire • FEVG $< 40\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Héparine OU Thrombolyse OU Embolotomie pour EP • Ventilation mécanique • Ventilation non invasive • Traitement aigu par diurétiques pour OAP • Traitement vasopresseur OU inotrope positif par N/SE • Nécessité d'une prise en charge spécialisée pour décompensation d'une cardiopathie préexistante
	Dysfonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Oligurie < 500 ml/24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinémie $> 135 \mu mol/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic d'AVC a • Imagerie cérébrale 	
	AVC constitué Accident ischémique transitoire (AIT) confirmé par neurologue	<ul style="list-style-type: none"> • Cécité OU aphasie OU hémiparésie OU troubles moteurs OU sensitifs ET régressant en 24h • En l'absence de migraine accompagnée 			
	Dysfonction neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Corne # quel que soient durée et acide 			
	Trouble psychiatrique sévère aigu confirmé par psychiatre	<ul style="list-style-type: none"> • Décompensation d'une pathologie préexistante OU trouble psy aigu (psychotique, dépressif majeur, bipolaire) • Tentative de suicide 			
	Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Décès maternel 			<ul style="list-style-type: none"> • Admission Réanimation OU Soins Intensifs (hors USC) • Hystérectomie secondaire • Réprise post-CS hors hématome ou infection de paroi

* pré-éclampsie définie par PAS ≥ 140 mmHg et PAD ≥ 90 mmHg après 20 SA et prolongée $> 0,3g/24h$. CNGOF et SFAR, RPC 2009.
le coma stade 1 = coma vigile, correspond à une altération de la conscience (obnubilation, réponse uniquement aux stimuli douloureux)

Titre en français : Hémorragies obstétricales sévères traitées par acide tranexamique et compliquées d'insuffisance rénale aiguë : une étude en population

Résumé (français) : Introduction : Une recrudescence de cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) par nécrose corticale rénale (NCR) compliquant des hémorragies obstétricales sévères (HOS) a été rapportée en France, évoquant une implication potentielle de l'acide tranexamique (AT). L'objectif est de décrire les femmes ayant présenté une HOS traitée par AT et compliquée d'IRA. Méthodes : La population est issue d'EPIMOMS, étude prospective en population sur la morbidité maternelle sévère (2012-13). Les caractéristiques maternelles, obstétricales, la sévérité et la prise en charge de l'HOS et les caractéristiques de l'atteinte rénale ont été décrites. Résultats : Parmi les 538 femmes avec une HOS traitée par AT, 20 se sont compliquées d'IRA (population d'étude, 3,7% des HOS traitées par AT). Parmi elles, 5 avaient plus de 35 ans, un tiers avait une pathologie hypertensive gravidique. Les pertes sanguines médianes étaient de 2300mL (IQR 1000-5000). 9 femmes ont présenté une instabilité hémodynamique. Une femme n'a pas été transfusée. Les quantités médianes de concentrés globulaires et de plasma frais congelé étaient respectivement de 7 unités (IQR 3,5-34) et 4 unités (IQR 2-36). La dose totale médiane d'AT était de 2g (IQR 2-5), avec une dose de charge médiane de 1g (IQR 1-3) et une dose d'entretien entre 1 et 4g/h. L'IRA est apparue dans un délai médian de 7h après l'accouchement, avec une créatininémie maximale médiane à 294 μ mol/L (IQR 182-864). 5 femmes ont été dialysées. Aucun cas de NCR n'a été rapporté, ni d'insuffisance rénale chronique. Conclusion : L'IRA après HOS est plus fréquente chez les femmes traitées par AT mais son utilisation ne semble pas associée à une NCR. Son rôle dans l'IRA à sévérité comparable de l'HOS reste à explorer.

Mots clés (français) : hémorragie du postpartum, insuffisance rénale aiguë, nécrose corticale rénale, acide tranexamique, transfusion

Titre en anglais : Acute renal failure in severe obstetric haemorrhage treated with tranexamic acid : a population-based study

Abstract (english) : Introduction : An increase of acute renal failure (ARF) by cortical renal necrosis (CRN) in the context of severe obstetric haemorrhage (SOH) has been reported in France recently, suggesting a potential involvement of tranexamic acid (TA). The objective is to describe the women with SOH treated by TA and complicated by ARF. Design: Observational population study. Methods: Women were extracted from the EPIMOMS study, a prospective population study on severe maternal morbidity (2012-13). The maternal and obstetric characteristics, severity and management of SOH and the characteristics of renal failure were described. Results: Among the 538 women had SOH treated with TA, 20 were complicated with ARF (3.7%). Among these 20 women, 5 women were over 35, a third had a hypertensive pregnancy. The median blood loss was 2300mL (interquartile (IQR) 1000-5000). 9 women had hemodynamic instability and 8 received colloids (median 500mL, IQR 500-1500). Only one woman was not transfused. The median quantities of red blood cell units and fresh frozen plasma were 7 units (IQR 3,5-34) and 4 units (IQR 2-36), respectively. The median total dose of AT was 2g (IQR 2-5), with a median loading dose of 1g (IQR 1-3) and a maintenance dose from 1 to 4g/h. ARF appeared within a median time of 7h after delivery, with a median maximum serum creatinine at 294 μ mol/L (IQR 182-864). 5 women needed dialysis. No cases of CRN were reported nor chronic renal failure. Conclusion: ARF after SOH is more frequent among women treated with TA, but its use does not appear to result in CRN. Its role in ARF among women with Hos of similar severity remains to be explored.

Keywords (english) : Postpartum hemorrhage, acute renal failure, renal cortical necrosis, tranexamic acid, transfusion

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**