

**Impact de l'accouchement prématuré sur la survenue de
l'hémorragie du post-partum immédiat. Étude
cas-témoins nichée au sein de la cohorte monocentrique
brestoise HPP-IPF**

Marion Loaléneur

► **To cite this version:**

Marion Loaléneur. Impact de l'accouchement prématuré sur la survenue de l'hémorragie du post-partum immédiat. Étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte monocentrique brestoise HPP-IPF. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01844625

HAL Id: dumas-01844625

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01844625>

Submitted on 19 Jul 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.



ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE BREST
UFR de Médecine et des Sciences de la Santé
BREST

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES
DIPLOME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME
Année 2018

**Impact de l'accouchement prématuré sur la survenue de
l'hémorragie du post-partum immédiat.**

Étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte monocentrique
brestoise HPP-IPF.

Présenté et soutenu par : Marion LOALÉNEUR

Née le 25.07.1994

Directrice de mémoire : Docteur Brigitte PAN-PETESCH

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Marion LOALÉNEUR assure avoir pris connaissance de la charte anti-plagiat de l'université de Bretagne occidentale. Je déclare être pleinement consciente que le plagiat total ou partiel de documents publiés sous différentes formes, y compris sur internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. Je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour rédiger ce travail.

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance aux personnes qui ont rendu possible l'élaboration de ce mémoire.

En premier lieu, je souhaite remercier ma directrice de mémoire, le Dr PAN-PETESCH pour sa confiance, ainsi que le Dr LACUT pour avoir été une grande source de réflexions.

Merci à Florence GATINEAU pour sa disponibilité et son expertise.

Je remercie les techniciens de recherche clinique, merci à Guillaume DRUGMANNE pour son aide précieuse et merci à Marie JÉZÉQUEL et Catherine SIMONNET pour m'avoir intégrée à leur équipe.

Merci aux enseignants sages-femmes, Mme Agnès THÉPAUT pour ses conseils et M. François ANOUILH pour ses relectures attentives et son regard critique.

Je remercie mes parents pour leur présence et leur soutien.

Je remercie mes amis pour m'avoir accompagnée au cours de ces années.

Merci Fred pour ta patience et tes encouragements.

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE	5
I. Introduction.....	6
II. Matériels et méthodes.....	8
A) Population.....	8
1. Population de la cohorte HPP-IPF.....	8
2. Population du cas témoins.....	8
a) Définition des cas.....	8
b) Définition des témoins.....	9
c) Appariement.....	9
B) Variable explicative : l'accouchement prématuré.....	9
C) Recueil des données.....	10
D) Aspects réglementaires et éthiques.....	10
E) Analyse statistique.....	11
III. Résultats.....	12
A) Diagramme de flux.....	12
B) Caractéristiques de la population.....	12
C) L'accouchement prématuré.....	14
1. Accouchement prématuré et survenue de l'HPP.....	15
2. Niveau et type de prématurité et survenue de l'HPP.....	16
3. Autres variables et risque d'HPP.....	16
4. Explorations complémentaires.....	17
a) Les étiologies d'HPP.....	17
b) Les conséquences thérapeutiques des HPP.....	19
c) Le volume des pertes sanguines des HPP.....	19
IV. Discussion.....	20
A) Principaux résultats.....	20
B) Comparaison aux données existantes.....	20
C) Forces et faiblesses.....	22
V. Conclusion.....	24
BIBLIOGRAPHIE	25
ANNEXE	27
RÉSUMÉ	29

GLOSSAIRE

AP : Accouchement Prématuro

AVB : Accouchement par Voie Basse

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIVD : Coagulopathie IntraVasculaire Disséminée

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CU : Contraction Utérine

ENP : Enquête Nationale Périnatale

HPP : Hémorragie du Post-Partum immédiat

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

OR : Odds Ratio

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RPM : Rupture Prématuroe des Membranes

I. Introduction

La mortalité maternelle est devenue très rare dans les pays à ressources élevées mais reste un bon indicateur de santé en général, de santé maternelle en particulier, et un signal à l'attention des professionnels de la santé, car elle peut témoigner de dysfonctionnements au sein du système de soins (1). La mort maternelle est définie par la classification internationale des maladies (CIM) 10^{ème} révision comme « le décès d'une femme survenu au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 jours après sa terminaison, quelle qu'en soit la durée ou la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivés, mais n'est ni accidentelle, ni fortuite » (2). Le taux de mortalité maternelle en France est stable, il est de 10,3 décès pour 100 000 naissances vivantes sur la période 2007-2009 (1) ainsi que sur la période 2010-2012 (3).

En France, l'hémorragie du post-partum immédiat (HPP) est la première cause de mortalité maternelle (16%) et la plus évitable (80%) (4). Cependant, le décès maternel par HPP a diminué : 2,5/100 000 en 2004-2006 contre 1,9/100 000 en 2007-2009 (1). En 2014, le taux de mortalité maternelle par HPP a été évalué à 1,6/100 000 (4), soit 13 femmes décédées d'une HPP par an (5).

L'HPP est définie par un saignement, issu de la filière génitale, supérieur ou égal à 500 ml, en cas d'accouchement par voie basse (AVB) ou en cas de césarienne, dans les 24 heures qui suivent la naissance (6). L'HPP est considérée comme sévère à partir de 1000 ml. Le volume des pertes sanguines est évalué à l'aide d'un sac de recueil gradué. Son incidence est autour de 5 % des accouchements lorsque la mesure des pertes sanguines est imprécise et autour de 10 % lorsque les pertes sanguines sont quantifiées (4). Dans les pays développés, l'HPP est la principale cause de morbidité maternelle sévère aiguë (au moins 50% des cas) et d'admission en réanimation chez la femme en état gravidopuerpéral (5). Outre les conséquences directes de l'hypovolémie aiguë, elle expose la femme à de multiples complications qui peuvent être physiques : transfusion sanguine, choc hémorragique, coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), réanimation, embolisation d'hémostase, ligature des artères hypogastriques et infertilité en cas d'hystérectomie d'hémostase (4) et/ou psychologiques : peur persistante de mourir, anxiété intense, dépression ... (7).

Les facteurs de risque d'HPP établis sont : l'âge maternel, l'absence de suivi prénatal, la grossesse multiple, l'hématome rétro-placentaire, la rupture utérine, le placenta prævia, la prééclampsie, l'utérus cicatriciel, l'antécédent d'HPP (8), l'allongement de la durée du travail, la stimulation du travail par les ocytociques, la prolongation de la durée de la délivrance et la

rétenion placentaire, la césarienne, les déchirures du périnée et l'épisiotomie, et l'extraction instrumentale (9). Certains facteurs de risque restent plus discutés : le déclenchement du travail, l'hyperthermie pendant le travail et la chorioamniotite, les modalités d'anesthésie ou d'analgésie, le poids de naissance du nouveau-né, la technique de césarienne. Cependant, la majorité des HPP surviennent sans qu'aucun facteur de risque ne soit clairement identifié (5). Nous pouvons donc penser que tous les facteurs de risque d'HPP ne sont pas encore connus.

D'après certaines études, l'accouchement prématuré (AP) serait un facteur de risque d'HPP (10) (11). En effet, le risque d'HPP graves et/ou nécessitant une transfusion serait 3 à 5 fois supérieur en cas d'AP. De plus, selon une étude de 2015, les AP induits seraient plus à risque d'HPP que les spontanés (12). Cependant, ces résultats restent incertains car très peu d'études mentionnent le risque d'HPP potentiellement lié à l'AP.

L'AP pourrait être associé au risque d'HPP par le biais des tocolytiques utilisés lors de la menace d'accouchement prématuré (MAP). Ces médicaments ont pour objectif de retarder ou d'éviter l'accouchement prématuré et de ralentir ou d'arrêter le travail en stoppant les contractions utérines (CU). Leur utilisation est indiquée entre 24 semaines d'aménorrhée (SA) + 0 jour et 33 SA + 6 jours. La tocolyse serait susceptible de perturber l'hémostase assurée en premier lieu par la rétraction utérine et d'entraîner une absence de CU suffisantes après l'accouchement pour permettre la ligature naturelle des vaisseaux utérins et l'arrêt des saignements.

Le taux de prématurité en France selon l'enquête nationale périnatale (ENP) de 2016 est de 7,5% parmi les naissances vivantes (13). Un enfant est considéré comme prématuré s'il naît avant 37 SA. Plusieurs niveaux de prématurité sont à distinguer : la prématurité tardive, moyenne, grande et extrême. Il existe également deux types de prématurité : induite et spontanée. (14).

L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre l'HPP et l'AP selon le niveau et le type de prématurité.

II. Matériels et méthodes

L'étude est monocentrique, épidémiologique d'observation et analytique de type cas-témoins nichée au sein de la cohorte de l'étude prospective HPP-IPF (Étude des déterminants biologiques des hémorragies du post-partum : rôle prédictif du nombre de plaquettes immatures) s'étant déroulée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Brest du 1^{er} avril 2013 au 28 mai 2015 sous la direction du Docteur PAN-PETESCH.

A) Population

1. Population de la cohorte HPP-IPF

Le recrutement des sujets a été réalisé par définition de critères d'inclusion et d'exclusion :

➤ *Critère d'inclusion :*

Toute femme entrée dans le service d'Obstétrique du CHRU de Brest en vue d'un accouchement sur la période du 1^{er} avril 2013 au 28 mai 2015 et qui ne s'est pas opposée à sa participation à l'étude HPP-IPF.

➤ *Critères d'exclusion :*

Le refus de participer à l'étude HPP-IPF, l'accouchement inférieur à 24 SA, le statut inconnu vis-à-vis de l'HPP et les critères d'appariement manquants.

2. Population du cas témoins

a) *Définition des cas*

Les cas (HPP+) étaient représentés par toutes les femmes admises dans l'étude après application des critères d'inclusion et d'exclusion, ayant accouché sur la période d'étude et ayant présenté une HPP. L'HPP était définie par un saignement supérieur ou égal à 500 ml, en cas d'AVB ou en cas de césarienne. Les pertes sanguines étaient évaluées à l'aide d'un sac de recueil gradué.

b) Définition des témoins

Les témoins (HPP-) étaient représentés par les femmes admises dans l'étude après application des critères d'inclusion et d'exclusion, ayant accouché sur la période d'étude et n'ayant pas présenté d'HPP à l'issue de leur accouchement par application de la définition de l'HPP.

c) Appariement

Un cas (HPP+) a été apparié à 2 témoins (HPP-) sur des variables confondantes retrouvées dans la littérature : l'âge maternel (à plus ou moins 5 ans), la parité (0 et 1 ; 2 et 3 ; plus de 3), la voie d'accouchement (voie basse eutocique ; voie basse instrumentale ; césarienne) et grossesse simple ou grossesse multiple.

B) Variable explicative : l'accouchement prématuré

La variable explicative était la prématurité. Celle-ci a été étudiée en fonction de son niveau et de son type.

Plusieurs niveaux de prématurité sont à distinguer : la prématurité tardive (naissance entre la 34^{ème} et la 36^{ème} SA révolue), la prématurité moyenne (entre la 32^{ème} et la 33^{ème} SA révolue), la grande prématurité (naissance entre la 28^{ème} et la 31^{ème} SA révolue) et l'extrême prématurité (naissance avant la 28^{ème} SA). Par ailleurs, l'utilisation des tocolytiques est indiquée à partir de 24 SA et jusqu'à 34 SA non incluse.

C'est pourquoi nous avons constitué deux classes de prématurité en fonction du terme de l'accouchement :]37 SA - 34 SA] (prématurité tardive) ;]34 SA - 24 SA] (prématurité moyenne, grande et extrême).

Il existe également deux types de prématurité . La prématurité est dite spontanée (60% des accouchements prématurés) lorsque le travail débute de lui-même avant le terme de la grossesse. Les raisons de cette mise en travail avant terme ne sont pas toujours connues. La prématurité induite ou iatrogène (40% des accouchements prématurés) est quant à elle

« provoquée » par les médecins qui, en présence de facteurs engageant la survie de la mère ou de l'enfant, décident d'arrêter la grossesse en déclenchant l'accouchement ou en pratiquant une césarienne

Les AP ont donc été séparés en deux groupes : la prématurité spontanée et la prématurité induite. La prématurité spontanée a été définie par la mise en travail spontané < 37 SA aboutissant à un accouchement voie basse ou à une césarienne en cours de travail. La prématurité induite a été définie par le déclenchement < 37 SA ou la césarienne avant travail < 37 SA.

C) Recueil des données

Les éléments relevés pour l'étude via la base de données HPP-IPF étaient : le statut vis-à-vis de l'HPP, l'âge maternel, la parité, le mode d'accouchement, grossesse simple ou multiple, le terme de l'accouchement, le mode de mise en travail, l'antécédent d'HPP, l'antécédent de césarienne, l'indice de masse corporelle (IMC), grossesse naturelle ou provoquée, traitement anti-coagulant ou non, l'insertion placentaire et les pathologies de la grossesse (prééclampsie, rupture prématurée des membranes (RPM), retard de croissance intra-utérin (RCIU), métrorragies, chorioamniotite, cholestase gravidique, HELLP syndrome). Le volume des pertes sanguines, l'étiologie de l'HPP et les traitements mis en place ont quant à eux été recueillis dans les dossiers obstétricaux des cas HPP+.

D) Aspects réglementaires et éthiques

L'inclusion des patientes avait lieu à l'entrée en salle d'accouchement. L'étude était proposée à toutes les femmes admises pour accouchement dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHRU de Brest. Les patientes recevaient une feuille d'information et un formulaire de non opposition de participation à l'étude (Annexe 1). Les patientes étaient incluses, sauf opposition de leur part.

Dans le cadre de l'étude HPP-IPF, les paramètres cliniques des patientes ont été saisis informatiquement par les techniciens de recherche clinique du centre d'investigation clinique

(CIC) à partir du dossier médical des patientes. Les investigateurs étaient soumis au secret professionnel. Les données cliniques étaient rendues anonymes par l'utilisation d'un numéro d'inclusion. L'étude a reçu l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) pour la mise en œuvre du traitement des données nécessaires à la réalisation de l'étude, l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour le traitement des données à caractère personnel ayant pour finalité la recherche en soins courants ainsi que l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest.

E) Analyse statistique

Les caractéristiques générales et obstétricales des 1047 patientes sélectionnées ont été détaillées par des statistiques descriptives (effectif et fréquence absolue).

Une régression logistique conditionnelle univariée a été réalisée pour comparer la survenue de l'HPP chez les femmes ayant accouché prématurément et les femmes ayant accouché à terme, avec le calcul d'un odds ratio (OR) brut.

Une régression logistique conditionnelle univariée a également été réalisée sur des variables identifiées dans la littérature comme facteurs de risque d'HPP ou d'AP : le déclenchement du travail, l'antécédent de césarienne, l'antécédent d'HPP, l'obésité, la grossesse induite, le traitement anti-coagulant, l'insertion placentaire anormale (bas inséré, prævia, accreta et percreta), les pathologies de la grossesse (prééclampsie, RPM, RCIU, métrorragies, chorioamniotite, cholestase gravidique, HELLP syndrome).

III. Résultats

A) Diagramme de flux

Durant la période d'étude du 1^{er} avril 2013 au 28 mai 2015 (26 mois), 1047 dossiers ont été analysés après application des critères d'inclusion et d'exclusion (Figure1).

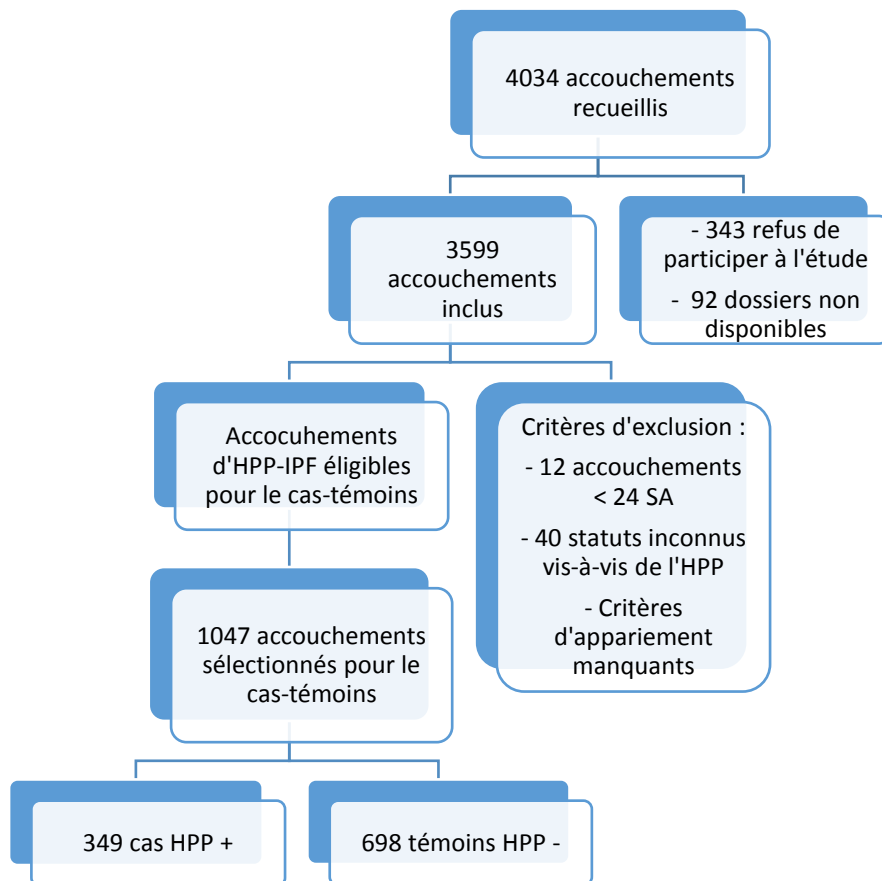


Figure 1 : Diagramme de flux

B) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques générales et obstétricales des 349 cas et des 698 témoins sélectionnés ont été détaillées dans le Tableau I. Les femmes de notre échantillon avaient entre 16 et 47 ans. 46,7% d'entre elles étaient nullipares et 47,3% d'entre elles étaient primipares ou deuxième pares. Elles étaient près d'un tiers (30,7%) à avoir accouché par voie basse eutocique et plus de la moitié (59,9%) à avoir accouché par césarienne. 6,3% des patientes de notre échantillon ont donné naissance à des jumeaux.

		Cas (N=349)	Témoins (N=698)
Critères d'appariement			
Age	N (N missing)	349 (0 missing)	698 (0 missing)
	Mean +/- SD	30.74 +/- 5.5	27.63 +/- 5.1
	Median (q1;q3)	31.0 (27.0;34.0)	28.0 (24.0;31.0)
	Min;Max	17;47	16;43
Parité en classe	0 : Nullipare	163 (46.7%)	326 (46.7%)
	1 ou 2 : Multipare	165 (47.3%)	330 (47.3%)
	3 ou plus : Grande multipare	21 (6.0%)	42 (6.0%)
Mode de l'accouchement	Eutocique	107 (30.7%)	214 (30.7%)
	Instrumentale	33 (9.5%)	66 (9.5%)
	Césarienne	209 (59.9%)	418 (59.9%)
Gémellité	NON	327 (93.7%)	654 (93.7%)
	OUI	22 (6.3%)	44 (6.3%)
Caractéristiques personnelles et antécédents			
Obésité	Missing	3 (0.9%)	3 (0.4%)
	NON	284 (82.1%)	587 (84.5%)
	OUI	62 (17.9%)	108 (15.5%)
Antécédent d'au moins 1 HPP dans les précédentes grossesses	NON	328 (94.0%)	686 (98.3%)
	OUI	21 (6.0%)	12 (1.7%)
Antécédent d'au moins une césarienne pendant les précédents accouchements	NON	275 (78.8%)	536 (76.8%)
	OUI	74 (21.2%)	162 (23.2%)
Caractéristiques de la grossesse			
Traitement anticoagulant durant la grossesse	NON	315 (90.3%)	638 (91.4%)
	OUI	34 (9.7%)	60 (8.6%)
Initiation de la grossesse	Missing	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	Provoquée	35 (10.1%)	32 (4.6%)
	Spontanée	313 (89.9%)	665 (95.4%)
Rupture prématurée des membranes	NON	342 (98.0%)	674 (96.6%)
	OUI	7 (2.0%)	24 (3.4%)
Retard de croissance intra utérin	NON	337 (96.6%)	665 (95.3%)
	OUI	12 (3.4%)	33 (4.7%)
Prééclampsie	Missing	0 (0.0%)	1 (0.1%)
	NON	333 (95.4%)	665 (95.4%)
	OUI	16 (4.6%)	32 (4.6%)
Métrorragies au cours de la grossesse	NON	297 (85.1%)	642 (92.0%)
	OUI	52 (14.9%)	56 (8.0%)
Cholestase	NON	343 (98.3%)	691 (99.0%)
	OUI	6 (1.7%)	7 (1.0%)

HELLP syndrome	NON	344 (98.6%)	690 (98.9%)
	OUI	5 (1.4%)	8 (1.1%)
Chorioamniotite	NON	347 (99.4%)	697 (99.9%)
	OUI	2 (0.6%)	1 (0.1%)
Caractéristiques de l'accouchement			
Déclenchement	NON	225 (64.5%)	476 (68.2%)
	OUI	124 (35.5%)	222 (31.8%)
Terme d'accouchement en SA, en classes	[24-37[(Accouchement prématuré)	69 (19.8%)	161 (23.1%)
	[37-41] (Normal)	230 (65.9%)	494 (70.8%)
	> 41 (Grossesse prolongée)	50 (14.3%)	43 (6.2%)
Accouchement prématuré	NON	280 (80.2%)	537 (76.9%)
	OUI	69 (19.8%)	161 (23.1%)
Insertion placentaire	Normale	311 (89.1%)	682 (97.7%)
	Anormale	38 (10.9%)	16 (2.3%)
Prématurité	Non	280 (80.2%)	537 (76.9%)
	Spontanée	64 (18.3%)	155 (22.2%)
	Induite	5 (1.4%)	6 (0.9%)
Terme d'accouchement en SA	[24-34[SA	24 (6.9%)	78 (11.2%)
	[34-37[SA	45 (12.9%)	83 (11.9%)
	[37-41]SA	230 (65.9%)	494 (70.8%)
	>41SA	50 (14.3%)	43 (6.2%)

Tableau I : Description des caractéristiques des patientes

C) L'accouchement prématuré

La prévalence de l'AP dans l'échantillon cas-témoins était de 22,0% (Tableau II). Parmi les femmes ayant présenté une HPP, 19,8% avaient accouché prématurément alors qu'elles représentaient 23,1% des patientes du groupe témoin (Figure 2).

Les AP entre 24 SA et 34 SA représentaient 9,7% des accouchements de notre échantillon. Tandis qu'ils représentaient 6,9% des accouchements des cas HPP+ et 11,2% de ceux des témoins HPP-.

Quant à eux, les AP entre 34 SA et 37 SA représentaient 11,2% des accouchements de notre population. 12,9% des cas avait accouché entre 34 SA et 37 SA, contre 11,9% des témoins.

La prévalence des AP spontanés dans l'échantillon cas-témoins était de 20,9%. Parmi les femmes ayant présenté une HPP, 18,3% avaient accouché prématurément de façon spontanée alors qu'elles représentaient 22,2% des patientes du groupe témoin.

Les AP induits représentaient 1,0% des accouchements de notre échantillon. 1,4% des cas avait accouché prématurément de façon induite, contre 0,9% des témoins (Tableau III).

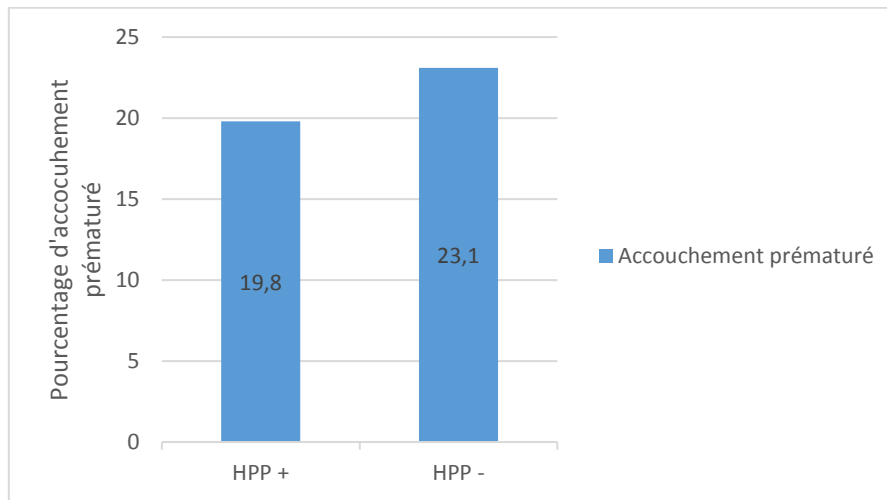


Figure 2 : Distribution des femmes ayant accouché prématurément chez les cas et les témoins.

1. Accouchement prématuré et survenue de l'HPP

En analyse univariée, l'AP n'était pas associé au risque de survenue d'HPP (Tableau II).

	HPP+		HPP-		Total		OR brut	IC à 95%	p*
	n	%	n	%	N	%			
AP +	69	19,8	161	23,1	230	22,0	0.80	[0,57 - 1,12]	0,194
AP -	280	80,2	537	76,9	817	78,0			
Total N	349	100	698	100	1047	100			

*Régression logistique conditionnelle. p < 0,05 significatif. IC (intervalle de confiance).

Tableau II : Relation entre l'AP et la survenue de l'HPP chez les cas et les témoins.

2. Niveau et type de prématurité et survenue de l'HPP

Le niveau et le type de prématurité n'était pas un facteur de risque significatif de survenue d'HPP (Tableau III).

	HPP +		HPP -		Total		OR brut	IC à 95 %	p*
	n	%	n	%	N	%			
[24-34[SA	24	6,9	78	11,2	102	9,7	0,65	[0,40 - 1,07]	/
[34-37[SA	45	12,9	83	11,9	128	11,2	1,09	[0,72 - 1,65]	/
Spontané	64	18,3	155	22,2	219	20,9	0,76	[0,54 - 1,08]	/
Induit	5	1,4	6	0,9	11	1,0	1,57	[0,48 - 5,17]	0,226

*Régression logistique conditionnelle. $p < 0,05$ significatif.

Tableau III : Relation entre le niveau et le type d'AP et la survenue de l'HPP chez les cas et les témoins.

3. Autres variables et risque d'HPP

La régression logistique conditionnelle univariée réalisée sur des variables identifiées dans la littérature comme facteurs de risque d'HPP ou d'AP a permis d'identifier l'âge, l'antécédent d'au moins une HPP dans les précédentes grossesses, la grossesse provoquée, les métrorragies au cours de la grossesse, la grossesse prolongée et l'insertion placentaire anormale comme facteur de risque d'HPP (Tableau IV).

		OR (IC95%)	p*
Critères d'appariement			
Age		2.19 (1.94;2.47)	<0.001
Caractéristiques personnelles et antécédents			
Obésité	OUI vs NON	1.19 (0.84;1.70)	0.320
Antécédent d'au moins 1 HPP dans les précédentes grossesses	OUI vs NON	3.70 (1.78;7.69)	<0.001
Antécédent d'au moins une césarienne pendant les précédents accouchements	OUI vs NON	0.81 (0.54;1.23)	0.330
Caractéristiques de la grossesse			
Traitement anti-coagulant durant la grossesse	OUI vs NON	1.16 (0.73;1.83)	0.527
Initiation de la grossesse	Provoquée vs Spontanée	2.93 (1.64;5.22)	<0.001
Rupture prématurée des membranes	OUI vs NON	0.57 (0.24;1.35)	0.202
Retard de croissance intra utérin	OUI vs NON	0.69 (0.34;1.41)	0.311
Prééclampsie	OUI vs NON	1.00 (0.53;1.87)	1.000
Métrorragies au cours de la grossesse	OUI vs NON	1.95 (1.32;2.90)	<0.001
Cholestase	OUI vs NON	1.71 (0.58;5.10)	0.333
HELLP syndrome	OUI vs NON	1.25 (0.41;3.82)	0.695
Chorioamniotite	OUI vs NON	4.00 (0.36;44.11)	0.258
Caractéristiques de l'accouchement			
Déclenchement	OUI vs NON	1.19 (0.90;1.58)	0.213
Terme d'accouchement en SA, en classes	> 41 vs [37-41]	2.59 (1.65;4.06)	<0.001
	[22-37[vs [37-41]	0.88 (0.62;1.24)	
Insertion placentaire	Anormale vs Normale	5.87 (3.06;11.28)	<0.001

* Régression logistique conditionnelle

Tableau IV : Modèles univariés

4. Explorations complémentaires

a) Les étiologies d'HPP

Les étiologies d'HPP retrouvées dans les dossiers obstétricaux des cas étaient : l'atonie utérine, la lésion des tissus, la rétention placentaire, l'anomalie d'insertion placentaire, le trouble de l'hémostase, la rétention placentaire associée à l'atonie utérine, les causes mixtes et les causes indéterminées (Figure 3). Dans un peu plus d'un tiers des cas d'HPP (37%) la cause était indéterminée.

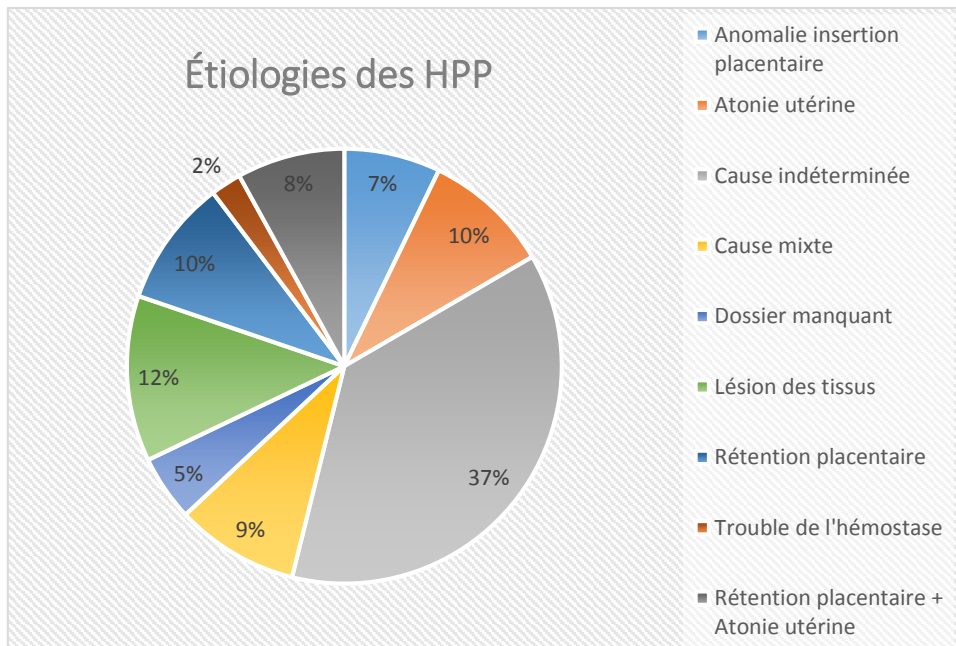


Figure 3 : Distribution des causes d'HPP

Parmi les étiologies des HPP en situation d'AP, nous avons observé plus d'anomalies d'insertion placentaire et de causes indéterminées, et moins d'atonies utérines et de lésions des tissus (Figure 4).

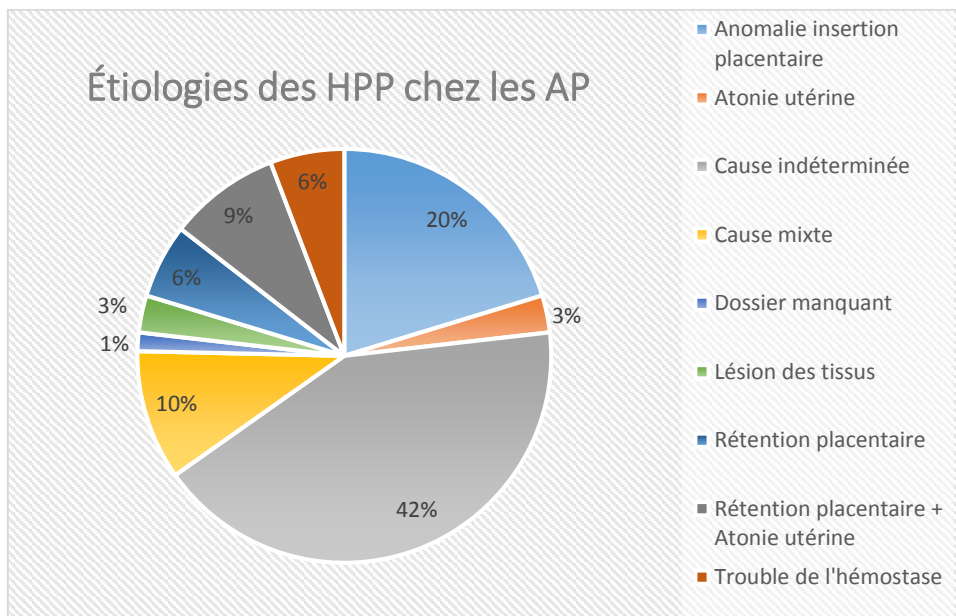


Figure 4 : Distribution des causes d'HPP chez les AP

b) Les conséquences thérapeutiques des HPP

Les conséquences thérapeutiques des HPP chez tous les cas versus en situation d'AP étaient assez similaires (Figure 5). Cependant, nous avons tout de même pu remarquer que le nombre de patientes transfusées était plus important en cas d'AP.

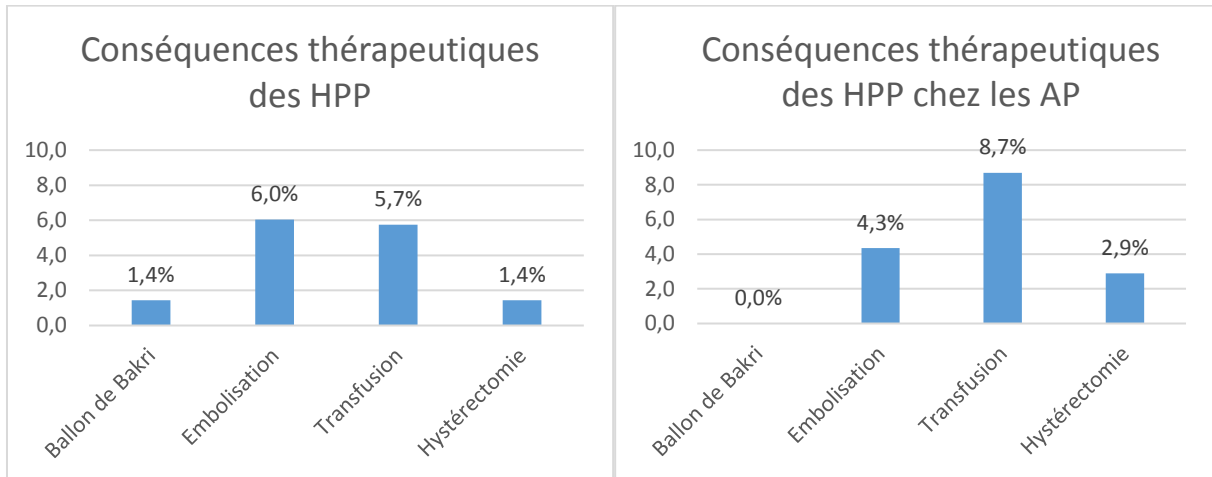


Figure 5 : Distribution des conséquences thérapeutiques des HPP chez tous les cas et chez les cas ayant accouché prématurément

c) Le volume des pertes sanguines des HPP

Les HPP sévères étaient plus fréquentes parmi les HPP de tous les cas (25%) en comparaison aux HPP en situation d'AP (19%) (Figure 6).

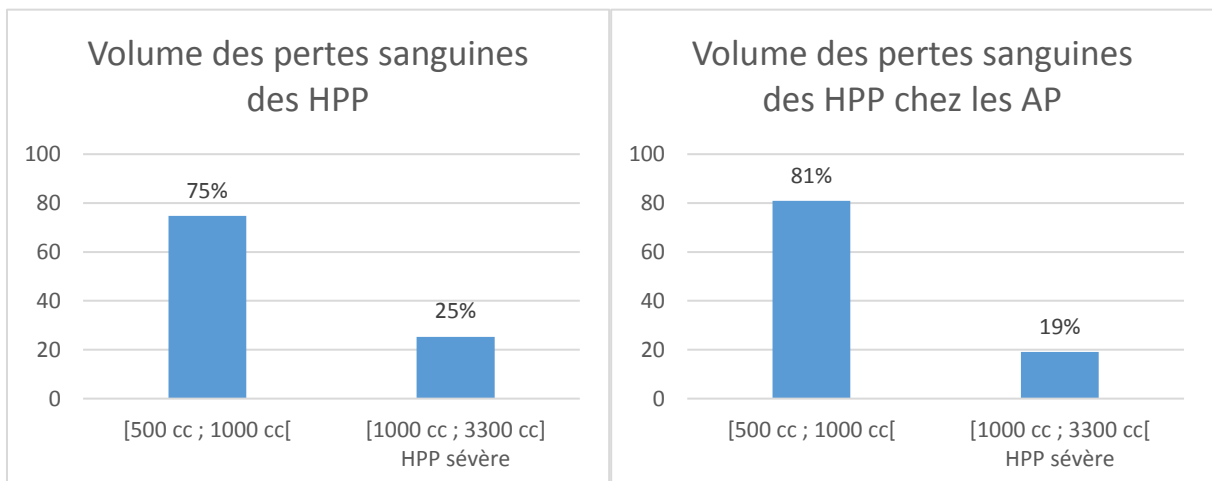


Figure 6 : Distribution des pertes sanguines chez tous les cas et chez les cas ayant accouché prématurément

IV. Discussion

A) Principaux résultats

Dans cette étude cas-témoins nichée au sein d'une cohorte de femmes ayant accouché au CHRU de Brest, nous n'avons pas trouvé d'association entre l'AP, quels que soient le niveau et le type de prématurité, et le risque de survenue d'HPP.

D'autres variables étaient cependant retrouvées comme associées au risque d'HPP : l'âge, l'antécédent d'au moins une HPP dans les précédentes grossesses, la grossesse provoquée, les métrorragies au cours de la grossesse, la grossesse prolongée et l'insertion placentaire anormale semblent être des facteurs de risque d'HPP.

En ce qui concerne les étiologies des HPP, nous avons pu observer dans notre étude plus d'anomalies d'insertion placentaire et de causes indéterminées, et moins d'atonies utérines et de lésions des tissus lors des AP. Les patientes ayant accouché prématurément et présenté une HPP étaient plus fréquemment transfusées en comparaison à toutes les femmes ayant présenté une HPP. Les HPP sévères étaient moins fréquentes lors des AP.

B) Comparaison aux données existantes

Le taux de prématurité en France est de 7,5% selon la dernière ENP de 2016 (13). Le taux de prématurité de notre cohorte est de 22%. Ce taux élevé peut s'expliquer par le fait que notre étude a été réalisée exclusivement dans une maternité de niveau 3.

Une étude de cohorte rétrospective descriptive a été réalisée à la maternité de l'hôpital Robert-Debré (niveau 3) à partir d'une base de données de 19 182 patientes sur la période 1992-1998 sur l'hémorragie grave du post-partum. Cette étude a montré par une analyse multivariée que la prématurité multiplie le risque d'HPP grave par 3 (OR = 3, IC à 95% [1,5 - 6,2]) (10). Le terme « HPP grave » est définie par les conséquences thérapeutiques et retient les patientes ayant reçu un traitement transfusionnel, un traitement chirurgical inhabituel et/ou un traitement par radiologie interventionnelle.

Une analyse épidémiologique portant sur les HPP avec transfusion a été effectuée au sein des maternités du réseau périnatal de Bourgogne avec 156 047 femmes ayant accouché sur

la période 2006-2014. Cette étude a montré que la prématurité multiplie le risque d'HPP avec transfusion par 5 (OR = 5,0) (11).

À la différence de ces deux études, nous nous sommes intéressés à l'HPP, de façon plus large, définie par un saignement supérieur ou égal à 500 ml. Ceci nous a permis de rechercher les facteurs de risque de l'HPP en général et non uniquement ceux des HPP graves et/ou nécessitant une transfusion. Cette différence de recrutement des HPP expliquerait éventuellement pourquoi nous n'avons pas retrouvé d'association entre HPP et AP. Il faut également noter que la population de ces études est quantitativement nettement supérieure à la nôtre.

Une étude descriptive rétrospective monocentrique a été menée à la maternité de l'hôpital Foch (niveau 2b), avec 297 femmes ayant accouché entre 34 et 36SA+6j sur la période 2011-2012, sur la prématurité modérée 34-37 SA. Cette étude a montré que le risque d'HPP était augmenté en cas de prématurité modérée induite (10,2%) par rapport à la prématurité modérée spontanée (3,0%) (12). Ceci pourrait être expliqué par le fait que les patientes de cette étude ont un risque accru d'accouchement par césarienne lorsque l'AP est induit (71,1% vs 15,75%). Or, la césarienne est un facteur de risque d'HPP.

Dans notre étude, nous avons également trouvé que l'AP prématuré induit était plus à risque d'HPP que l'AP spontanée avec des OR respectifs de 1,57 et 0,76. Cependant, ces résultats n'étaient pas significatifs.

Les facteurs de risque : âge, antécédent d'au moins une HPP dans les précédentes grossesses et insertion placentaire anormale retrouvés dans notre étude sont des facteurs de risque d'HPP connus dans la littérature (8). La grossesse prolongée est également considérée comme facteur de risque d'HPP (15). Au vu de la littérature, la grossesse provoquée ne semble pas être un facteur de risque significatif d'HPP résistant à une analyse multivariée (16). Selon une étude portant seulement sur 22 patientes, les métrorragies au cours de la grossesse ne sont pas un facteur de risque d'HPP (17). Cependant, il semble difficile de conclure avec un effectif si faible et seule cette étude mentionne ce potentiel facteur de risque.

Il paraît logique que les HPP par atonie utérine soit moins fréquentes en cas d'AP car l'un des facteurs de risque d'atonie est la macrosomie (4), exceptionnelle dans ces situations. Il en est de même pour les lésions des tissus. L'anomalie d'insertion du placenta provoque fréquemment des métrorragies, or celles-ci sont une cause d'AP induit. Ceci peut expliquer que les anomalies d'insertion placentaire soient plus fréquentes en cas d'AP.

Les patientes ayant accouché prématurément et présenté une HPP sont plus fréquemment transfusées. Ceci pourrait expliquer la raison de la différence de résultats avec l'étude au sein des maternités du réseau périnatal de Bourgogne notamment, puisque cette étude s'intéresse uniquement aux HPP avec transfusion.

L'anémie maternelle en cours de grossesse est associée à un plus grand risque de naissance prématurée (18) (19). De plus, le taux d'hémoglobine décroît progressivement au cours de la grossesse pour atteindre sa valeur la plus basse au début du troisième trimestre et remonter ensuite jusqu'au terme (18). Les patientes accouchant avant terme ont donc en moyenne un taux d'hémoglobine plus faible que celles accouchant à terme. Ces deux arguments pourraient permettre d'expliquer pourquoi les femmes ayant accouché prématurément sont plus transfusées suite à une HPP. La notion de seuil transfusionnel correspond à la valeur de la concentration d'hémoglobine à partir de laquelle il est recommandé de transfuser (20). La décision de transfuser est donc prise en partie en fonction du taux d'hémoglobine.

C) Forces et faiblesses

Cette étude est prospective, il en existe peu sur l'HPP. La plupart des études sont rétrospectives, or les études prospectives ont un meilleur niveau de preuve.

L'appariement d'un cas à deux témoins a permis d'éviter certains facteurs de confusion. En effet, l'âge maternel, la voie d'accouchement et la grossesse multiple sont des facteurs de risque d'HPP bien connus qui ont pu être neutralisés.

C'est une étude monocentrique réalisée sur le service Gynécologie-Obstétrique du CHRU de Brest, maternité de niveau 3, ce qui sélectionne une population particulière et rend délicate la généralisation des résultats à l'ensemble des maternités. En effet, nous pouvons observer que le taux de prématurité diffère de façon importante entre l'ENP (7,5%) et notre cohorte (22%).

Le manque de significativité dans notre étude peut s'expliquer par la taille de l'échantillon, 1047 patientes en comparaison aux deux études citées plus haut (10) (11), ayant des populations avoisinant les 20 000 et les 150 000 patientes.

L'absence d'informations précises sur l'utilisation des tocolytiques dans la base de données HPP-IPF a donné au sujet une orientation différente de celle de l'hypothèse de départ

selon laquelle la tocolyse serait susceptible de perturber l'hémostase et d'entraîner une absence de CU suffisantes après l'accouchement pour permettre l'arrêt des saignements. En effet, nous avons essayé de pallier à ce problème en étudiant les niveaux et les types de prématurité.

En ce qui concerne l'AP induit, les effectifs étaient trop faibles pour avoir des résultats réellement significatifs. En effet, seul 11 accouchements prématurés étaient induits alors que l'étude sur la prématurité modérée en comptait 128.

Sur les variables retrouvées comme associées au risque d'HPP, il serait intéressant de procéder à une analyse multivariée afin de savoir si elles résistent à celle-ci.

V. Conclusion

Dans cette étude brestoise, l'AP ne semble pas être un facteur de risque d'HPP. Aucune corrélation n'a pu être établie avec un niveau ou un type de prématurité pour lequel les femmes seraient plus à risque de faire une HPP.

Ce résultat différent des autres études pourrait être expliquée par la taille de notre échantillon (1047 patientes) nettement inférieure aux populations des études auxquelles nous faisons référence. C'est pourquoi notre étude mériterait d'être étendue sur l'ensemble des maternités du Finistère. Elle gagnerait ainsi en par l'augmentation de la taille de l'échantillon. Elle serait également plus représentative de la population française, en effet notre étude monocentrique réalisée dans une maternité de niveau 3 (service de gynécologie Obstétrique du CHRU Brest) représente un biais.

Le deuxième fait pouvant expliquer l'absence d'association retrouvée entre l'HPP et l'AP, contrairement aux études citées, est la différence de recrutement des HPP. Une étude s'intéressant plus spécifiquement aux HPP graves permettrait de pouvoir réellement comparer les études entre elles.

D'autres variables étaient cependant retrouvées comme associées au risque d'HPP. Certaines sont déjà bien connues dans la littérature : l'âge, l'antécédent d'au moins une HPP dans les précédentes grossesses, l'insertion placentaire anormale et la grossesse prolongée ; d'autres mériteraient d'être approfondies dans une étude ultérieure : la grossesse provoquée et les métrorragies au cours de la grossesse.

Dans notre étude, les HPP ayant pour cause une insertion placentaire anormale sont plus fréquentes lors des AP et les HPP par atonie utérine et pour cause de lésions des tissus le sont moins. Les patientes ayant accouché prématurément sont plus fréquemment transfusées à la suite d'une HPP. De plus, les HPP sévères sont moins fréquentes lors des AP.

Identifier les femmes à risque constitue un élément indispensable dans la prévention de l'HPP, c'est pourquoi il est important de continuer les recherches dans ce sens afin d'identifier de nouveaux facteurs de risque d'HPP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saucedo M, Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle M-H. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, 2007-2009. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2013;42:613-627.
2. Crépin G, Béart G. Mortalité maternelle et mortalité périnatale des enfants nés à terme en France. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2010;194(8):1581-1599.
3. INSERM, Santé publique France. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 6^e rapport de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles (ENCMM) 2010-2012. 2017.
4. CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique. Les hémorragies du post-partum (texte court) 2014.
5. Deneux-Tharoux C, Bonnet M-P, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2014;43:936-950.
6. CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique. Hémorragies du post partum immédiat. 2004.
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.* 2011;90(6):615-620.
8. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33(8) :4S9-4S16.
9. Tessier V, Pierre F. Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33(8):4S29-4S56.

10. Reyal F, Deffarges J, Luton D, Blot P, Oury J-F, Sibony O. Hémorragie grave du postpartum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002;31:358-364.
11. Marocchini M, Lauféron J, Quantin C, Sagot P. Postpartum hemorrhage with transfusion : trends, near misses, risk factors and management at the scale of a perinatal network. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2017.
12. Valery S, Picone O, Coatantiec Y, Frati A, Labrousse C, Ayoubi J-M. Prématurité modérée 34-37 SA : description des causes et conséquences néonatales immédiates dans une maternité de niveau 2. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2015;43:582-587.
13. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements. Situation et évolution depuis 2010. 2017
14. Epipage 2 : Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels. [En ligne] <http://epipage2.inserm.fr/index.php/fr/>. Consulté le 30 mai 2017.
15. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and obstetric complications of pregnancy are associated with increasing gestational age at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):155.e1-6.
16. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, Goffinet F. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Human Reproduction*. 2012;27(3):896–901.
17. Larrieu-Sans C. Les métrorragies du premier trimestre de la grossesse : complications obstétricales et néonatale. Mémoire de Sage-femme. Université d'Auvergne;2012.
18. Sachet P. Fer et grossesse : faut-il supplémenter toutes les femmes enceintes ? *JTA*. 1995.
19. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:59-63.
20. HAS : Haute autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014.

ANNEXE

Annexe I : Fiche de recueil de non opposition de la patiente

INFORMATION DE LA PATIENTE ET FORMULAIRE DE NON OPPOSITION

Etude des déterminants biologiques des hémorragies du post-partum : rôle prédictif du nombre de plaquettes immatures
RESPONSABLE : DOCTEUR BRIGITTE PAN PETESCH

Madame,

Vous êtes invitée à participer à une étude intitulée « **Etude des déterminants biologiques des hémorragies du post-partum : rôle prédictif du nombre de plaquettes immatures** ».

Le responsable de la recherche, le Pr Abgrall du laboratoire d'Hématologie en assure l'organisation

Le fait de participer à cette recherche ne modifiera pas votre prise en charge.

Avant de décider de participer à cette recherche, prenez le temps de lire les informations suivantes.

Objectif

L'objectif est de savoir s'il est possible de déterminer plusieurs heures avant la délivrance quelles femmes sont susceptibles de faire une d'hémorragie du post-partum, permettant de mettre en œuvre des mesures de prévention du saignement et réduire ainsi la mortalité maternelle. Dans ce but, nous allons mesurer le nombre de plaquettes sanguines « jeunes » dites « immatures » pour calculer le pourcentage de plaquettes immatures (IPF).

En effet, dans une étude antérieure portant sur 225 patientes que nous avons menée au CHRU de Brest, un pourcentage d'IPF inférieur à 4,4 % paraissait exclure le risque d'hémorragie et nous nous proposons de confirmer ce résultat. Une analyse de la corrélation entre l'Indice de masse corporel (IMC) et les pertes sanguines dans les 24 heures suivants la délivrance sera également réalisée.

Déroulement de la recherche

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer concerne 5000 femmes et sera réalisée au CHRU de Brest. Le pourcentage d'IPF sera mesuré sur un prélèvement sanguin réalisé dans le cadre de la prise en charge habituelle quelques heures avant votre accouchement.

Conservation des plasmas

Une partie du prélèvement sera conservé après congélation au Centre de Ressources Biologiques du CHRU de Brest, pour des recherches plus approfondies.

Participation volontaire

Votre participation à cette recherche est entièrement volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge.

Dans ce cas, vous devez informer le responsable de la recherche.

Confidentialité et utilisation des données médicales

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement des données.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité. Le Comité de Protection des Personnes (CPP) a approuvé la recherche le 23 Août 2011 et la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) l'a autorisé.

Cadre réservé au service

Nom de la patiente :

Date d'information de la patiente :

Opposition exprimée pour la participation à l'étude: oui non

Opposition exprimée pour la conservation du plasma: oui non

Nom du responsable de la consultation/service :

Signature

RÉSUMÉ

Objectif : En France, l'hémorragie du post-partum immédiat (HPP) est la première cause de mortalité maternelle et la plus évitable. D'après certaines études, l'accouchement prématuré (AP) serait un facteur de risque d'HPP. Cependant, ces résultats restent incertains car très peu d'études mentionnent le risque d'HPP potentiellement lié à l'AP. L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre l'HPP et l'AP selon le niveau et le type de prématurité.

Méthode : Étude monocentrique, épidémiologique d'observation et analytique de type cas-témoins nichée au sein de la cohorte de l'étude prospective HPP-IPF s'étant déroulée au CHRU de Brest du 1^{er} avril 2013 au 28 mai 2015. Chacun des 349 cas incidents d'HPP a été apparié à 2 témoins. L'exposition à la prématurité a été étudiée en fonction de son niveau et de son type.

Résultats : Les femmes ayant accouché prématurément n'étaient pas plus à risque de faire une HPP après régression logistique conditionnelle univariée (OR = 0,80 et IC à 95% [0,57-1,12]). Aucune association n'a pu être établie entre un niveau ou un type de prématurité et le risque de survenue d'une HPP.

Conclusion : Dans cette étude, aucune association entre l'AP, quels que soient le niveau et le type de prématurité, et le risque de survenue d'HPP n'a été retrouvée.

Mots clefs : hémorragie du post partum immédiat, accouchement prématuré.