



HAL
open science

Métrorragies du premier trimestre, devenir et issues des grossesses : une revue systématique de la littérature

Angélique David

► **To cite this version:**

Angélique David. Métrorragies du premier trimestre, devenir et issues des grossesses : une revue systématique de la littérature. Gynécologie et obstétrique. 2023. dumas-04247402

HAL Id: dumas-04247402

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04247402>

Submitted on 18 Oct 2023

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

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

Ecole de Sage-Femme de Caen
Université de Caen Normandie

Métrorragies du premier trimestre, devenir et issues des grossesses
Revue systématique de la littérature

Sous la direction du Docteur VARDON

Mémoire présenté et soutenu par

Angélique DAVID

Née le 26/08/1999

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de sage-femme

Promotion 2019 – 2023



CAEN - CAMPUS 5
BIBLIOTHÈQUE
UNIVERSITAIRE
SANTÉ

CHUCaen

ECOLE DE SAGES-FEMMES

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :

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

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

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

adresse
tél.
courriel
internet

Bibliothèque universitaire Santé
Pôle des formations et de recherche en santé • 2, rue des Rochambelles • CS 14032 • 14032 CAEN CEDEX 5
02 31 56 82 06
bibliotheque.sante@unicaen.fr
sed.unicaen.fr/

REMERCIEMENTS

Je voudrais, dans un premier temps, remercier le docteur VARDON, directrice de mémoire, pour sa contribution à l'élaboration de ce mémoire, ses relectures et ses conseils.

J'adresse mes sincères remerciements à Madame HAREL, sage-femme référente, pour sa présence et son soutien.

Aux membres du jury, le docteur TURCK, Mme GOUPILLE, sage-femme enseignante et Mme ADAM-COLLINOT, sage-femme.

Je remercie toute l'équipe pédagogique de l'École de Sage-femme de Caen, pour son accompagnement tout au long de ces quatre années.

Je remercie ma mère, Odile, mon frère, Logan, ma tante, Sylvie, ma cousine, Thaïs et le reste de ma famille pour leurs encouragements, leur patience et leur soutien.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes :

Jessy, mon « best friend forever », pour ses relectures et qui a toujours été là pour moi depuis plus de 10 ans.

Xavier, qui a pu m'aider durant toutes mes années d'études.

Je pense également à toute ma promotion, « La promo'chtrone » pour les gardes, leur présence, leur joie de vivre, leur bienveillance et leur humour et tout ce qu'on a partagé durant ces quatre années.

Je remercie également la « Rive gauche » pour tous les bons moments passés ensemble et la « PipouCoop ».

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

INTRODUCTION 1

1. Définition et épidémiologie 1
2. Facteurs de risques de survenue des métrorragies du 1er trimestre 2
3. Etiologies des métrorragies du 1er trimestre 4
 - 3.1 Etiologies extra-ovulaires 4
 - 3.1.1 Pathologies cervicales, vulvo-vaginales 4
 - 3.1.2 Pathologies utérines : Les fibromes 4
 - 3.2 Etiologies ovulaires 4
4. Prise en charge 7
 - 4.1 Interrogatoire 7
 - 4.2 Examen clinique 7
 - 4.3 Examens complémentaires 8

MATERIEL ET METHODE 9

1. Problématique 9
2. Objectifs 9
3. Hypothèses 9
4. Matériel et méthode 9
 - 4.1 Sélection des études 9
 - 4.2 Les critères de jugement 11
 - 4.3 Méthode d'analyse des articles 11

RESULTATS 12

1. Sélection des articles 13
2. Résultats 13

ANALYSE ET DISCUSSION 17

1. Les pertes de grossesse 17
2. Les complications prénatales 19
 - 2.1 Les complications obstétricales du versant maternel 20
 - 2.2 Les complications fœtales 23

2.3 Les complications de l'accouchement	24
3. Les complications néonatales	24
4. Les complications maternelles, les gémellaires et les grossesses non spontanées .	26
5. Vérification des hypothèses	26
6. Forces et limites de l'étude	27
<u>CONCLUSION</u>	28

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

ANNEXE I : Tableau résumant les mots-clés utilisés.

ANNEXE II : Check List PRISMA 2020

ANNEXE III : Digramme de flux PRISMA 2020

ANNEXE IV : Exemple de fiche d'informations

ANNEXE V : Avis CLERS

RESUME / ABSTRACT

ABREVIATIONS

AMP : Aide Médicale à la procréation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français.

DS : Dérivé standard

FIV / ICSI : Fécondation in vitro / Intra Cytoplasmic Sperm Injection

HPP : Hémorragie du post-partum

HRP : Hématome rétro-placentaire

MFIU : Mort fœtale in-utéro

OR : Odds Ratio

PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RR : Risque relatif

SA : Semaines d'aménorrhées

SG : Semaines de grossesse

T1 : Premier trimestre

INTRODUCTION

Les métrorragies du premier trimestre (T1) sont relativement fréquentes puisqu'elles concernent une femme sur quatre en début de grossesse. La perte de l'embryon survient dans 50 % des cas, ce qui correspond à une grossesse sur huit (1). Ce pourcentage est conséquent, mais il signifie également que la grossesse peut continuer à évoluer dans la moitié des cas et que l'issue n'est pas systématiquement fatale.

En tant qu'élève sage-femme ayant fait des stages aux urgences gynécologiques et obstétricales et donc souvent confrontée à ce motif de consultation, j'ai souhaité étudier, afin d'informer au mieux les patientes, les différents devenir de la grossesse lorsque survient un saignement au T1.

En tant que future sage-femme, j'axerai mon travail et ma réflexion principalement sur les grossesses intra-utérines évoluant au-delà du 1er trimestre en dépit d'un saignement initial.

Après la présentation de quelques généralités sur les métrorragies du 1er trimestre, une revue systématique de la littérature (du terme « *systematic review* » des anglo-saxons) sera réalisée avant une analyse des données et une conclusion. Cependant, il ne sera pas réalisé de méta-analyse.

1. Définition et épidémiologie

Les métrorragies au premier trimestre de grossesse désignent des saignements avant ou durant la 12^{ème} semaine de gestation ou avant la 15^{ème} semaine d'aménorrhée (2-4). Au cours de ce premier trimestre de grossesse a lieu la fécondation, à l'origine d'un amas de cellules qui se divisent et que l'on appellera blastocyste. Ce blastocyste s'implante dans l'endomètre de l'utérus, cela correspond à l'étape de la nidation. Les cellules internes constitueront le futur embryon et permettront l'organogenèse. Les cellules externes permettront la formation des différentes annexes comme le futur placenta. De la fécondation, le développement va se poursuivre et permettre le passage d'un stade embryonnaire à celui de fœtus.

Comme indiqué précédemment, les métrorragies sont un événement courant de la grossesse, le taux de celles-ci au premier trimestre est variable selon les études, mais semble

être estimé aux alentours de 25 % (5-8). Une étude menée par Yang et *al.* (9) retrouve pour les deux premiers trimestres de grossesse, qu'une femme sur quatre a signalé des saignements. L'épisode initial de saignement avait lieu pour 77.4 % d'entre elles au premier trimestre de grossesse.

2. Facteurs de risques de survenue des métrorragies du 1^{er} trimestre

Dans la littérature, les facteurs de risques de saignement du 1er trimestre de grossesse sont le plus souvent centrés sur les complications obstétricales et non sur leur risque propre de survenue.

Dans le rapport de l'enquête nationale périnatale de 2021, l'âge moyen de l'accouchement est d'environ 30.9 ans (10). L'âge maternel est associé à une prévalence augmentée de pertes de grossesse, lors de la présence de saignement au 1^{er} trimestre (11). Nous considérons un risque plus élevé chez les populations très jeunes en dessous de 20 ans, mais aussi dans les populations plus âgées à partir de 35 ans. Birindwa et *al.* (12), dans leur étude, retrouvent respectivement un taux de fausses couches de 70 % et 72.22 %.

L'étude de Yang et *al.* (9), montre que les femmes âgées avaient plus de saignements au premier trimestre avec un risque relatif (RR) de 1.2 [0.9, 1.5]. Cela est différent concernant les femmes plus jeunes, moins de 20 ans (13). Celles-ci étaient moins susceptibles d'avoir des saignements avec un RR de 0.7 [0.5, 0.9] (9).

Nous retrouvons aussi qu'un indice de masse corporelle normale, donc entre 18 et 25, serait un facteur protecteur contre les saignements. En cas de surpoids et d'obésité, le risque de survenue de saignement était plus élevé dans l'étude réalisée par A. Compozieux (14) avec respectivement un RR de 1.12 et 1.56.

Selon l'enquête nationale périnatale de 2021, 27.1 % des femmes fumaient un an avant la grossesse et 12.2 % des femmes déclaraient fumer au moins une cigarette par jour au troisième trimestre de grossesse (10). La consommation de tabac a un impact sur les saignements et notamment le tabagisme passif (9). Comme beaucoup de facteurs, le tabac est un facteur indirect. Celui-ci augmente, par exemple, le risque de grossesse extra-utérine qui peut être à l'origine de saignements du premier trimestre.

Les antécédents de fausse-couche, d'interruption volontaire chirurgicale de grossesse, de grossesse extra-utérine, de môle hydatiforme font partie des facteurs augmentant le risque de saignements dans les grossesses futures (3, 9, 15, 16). Si ceux-ci sont égaux ou supérieurs au nombre de deux, la fréquence des saignements est plus élevée, avec dans l'étude de Yang un RR à 1.3 [1.0, 1.6] (9).

A. Compozieux (14), identifie la multiparité comme facteurs de risque. Une différence significative et un risque multiplié par 1.22 de saigner est retrouvé. Les antécédents d'accouchements prématurés, de saignements au T1 lors d'une grossesse antérieure influencent la survenue de métrorragies du T1 lors d'une grossesse actuelle ou future. Dans l'étude de Lykke et *al.* (3), les métrorragies du T1 d'une grossesse antérieure ont multiplié le risque par 4 de survenue de saignements du 1^{er} trimestre de grossesse lors de la grossesse suivante (9).

Le mode de conception de la grossesse va aussi intervenir sur le taux de saignements. En 2019, en France, selon l'agence de biomédecine, 3.6 % d'enfants sont nés grâce à une aide médicale à la procréation (AMP) (17). Dans la littérature, 29 à 36 % des grossesses obtenues après AMP avaient des saignements au cours du 1^{er} trimestre (18). A. Navarro (19), retrouve un taux plus élevé de grossesse après une AMP, dans le groupe des patientes ayant présenté des métrorragies au premier trimestre. Chez les patientes présentant des métrorragies, 16.4 % d'entre elles ont obtenu leur grossesse après une AMP contre 10 % pour les patientes témoins. Lors de saignements, l'incidence des fausses couches, dans ces grossesses non spontanées, est retrouvée aux alentours de 30 % (18).

De plus, ces méthodes ont un taux plus important de grossesses multiples. En 2021, le taux de grossesses multiples était de 1.57 %. Celui-ci est augmenté après fécondation in vitro / intra cytoplasmic sperm injection (FIV/ICSI), le taux d'accouchements gémellaires, triples ou plus était, en 2019, de 9 % (17). Dans le cas des grossesses multiples, il est possible de retrouver ce que nous appelons le jumeau évanescent. Ce terme est défini comme la lyse d'un des jumeaux, à la mort d'un des embryons qui peut être responsable de saignements. Une étude effectuée par P. De Sutter et *al.* (18) met en évidence une proportion plus élevée de jumeau évanescent dans le groupe des patientes qui ont saigné avec un Odds Ratio (OR) à 2.29 [1.36 - 3.86].

D'autres facteurs ont été étudiés pour connaître leur association à la présence de saignements. La profession, la consommation de café, le stress feraient partie de ces facteurs (3, 14, 15).

3. Etiologies des métrorragies du 1^{er} trimestre

Dans une grande partie des situations, les métrorragies seront idiopathiques (4, 19).

3.1 Étiologies extra-ovulaires

3.1.1 Pathologies cervicales, vulvo-vaginales

Un saignement du 1er trimestre impose un examen de la vulve et du col, à la recherche d'une étiologie spécifique :

- Un ectropion, certes physiologique, mais pouvant saigner au contact, du fait de la grossesse. P. Aggarwal et A. Ben Amor (20) évoquent une prévalence de l'ectropion de 17 à 50 %.
- Une cause infectieuse avec cervicite et/ou vulvo-vaginite
- Plus rarement à une pathologie néoplasique

3.1.2 Pathologies utérines : Les fibromes (21)

Les fibromes sont fréquents, la découverte de ceux-ci est souvent fortuite, mais dans certains cas, ils sont responsables de douleurs, de pesanteur pelvienne ou notamment de saignements en dehors de la grossesse. Dans son étude, A.K. Michels (21), a étudié l'association entre les fibromes et des symptômes tel que les saignements vaginaux et les douleurs abdominales du 1^{er} trimestre. Dans sa population, 11 % des femmes avaient un ou plusieurs fibromes et 70 % ont présentés des symptômes. Le symptôme le plus courant était uniquement des douleurs (59 %), puis l'association des douleurs et des saignements (30 %) et en dernier uniquement des saignements (11 %).

3.2 Étiologies ovulaires

La grossesse extra-utérine ou ectopique correspond à la nidation et au développement du blastocyste en dehors du revêtement endométrial de la cavité utérine (22). Il existe une variante, qui est la grossesse hétérotopique associant une grossesse extra-utérine et une grossesse intra-utérine. La prévalence de la grossesse extra-utérine dans la population

générale est de 1 à 2 % et celle-ci est augmentée à 4 % chez les femmes qui saignent au 1^{er} trimestre (1, 23).

La grossesse ectopique est le premier diagnostic suspecté et à éliminer lors de la présentation d'une patiente présentant des saignements associés à des douleurs. On utilisera l'échographie afin de connaître la localisation de la grossesse. Cependant, dans certains cas, on n'identifiera pas de sac gestationnel malgré un test urinaire ou sanguin positif, le terme de grossesse de localisation indéterminée sera appliqué.

Une grossesse extra-utérine rompue est une urgence chirurgicale, car elle est à risque de décès maternel. La grossesse extra-utérine est à l'origine de 16 % des décès maternels par hémorragies du 1^{er} trimestre de grossesse (24). Dans certains cas, le méthotrexate est utilisé selon le respect de certaines caractéristiques par exemple une hémodynamique stable et une absence de contre-indications (22).

La menace d'avortement se définit par des métrorragies sans dilatation cervicale avant 22 semaines d'aménorrhées. Les fausses-couches ou avortements spontanés se définissent par la mort spontanée, embryonnaire ou fœtale avant la 20^{ème} semaine de grossesse (SG) et donc la 22^{ème} semaine d'aménorrhées (SA). Les avortements sont classifiés, en avortement précoce, tardif, répété, incomplet ou complet. L'avortement précoce qualifie les avortements avant 14 semaines d'aménorrhées, si celui-ci survient après il est qualifié de tardif. Lorsqu'il y a un nombre supérieur ou égal à deux ou trois avortements spontanés, on les qualifie de répétés, dans ce cas-ci des explorations seront nécessaires afin d'en retrouver la cause. La classification en complet ou incomplet réside sur l'expulsion ou non des produits de conception (25).

Dans la population générale, 10 à 15 % des grossesses se termineront en fausses couches (25). Dans une population de femmes présentant des métrorragies au 1^{er} trimestre, la moitié d'entre elles évolueront vers une fausse couche. Avant 6 SA, 70 % des fausses couches sont d'origine chromosomique (1).

Dans la plupart des cas, la fausse-couche ne va pas nécessiter de traitement, nous surveillerons la bonne expulsion des produits de conceptions. Dans le cas de fausse-couche incomplète, on interviendra, soit d'une manière médicamenteuse avec des prostaglandines, soit chirurgicalement par curetage.

Avec une fréquence moins importante, mais qui peut être le point de départ de métrorragies, il y a les maladies trophoblastiques gestationnelles. Le collège national des gynécologues et obstétriciens français estime la fréquence à un à trois cas pour 1000 grossesses. Celle-ci désigne les pathologies tumorales dues à une prolifération anormale de cellules trophoblastiques (26). Nous différencions les môles hydatiformes, qui dans la plupart des cas sont bénignes, des néoplasies trophoblastiques gestationnelles qui elles sont malignes. La môle hydatiforme ou grossesse molaire correspond donc au développement de villosités choriales en grappes remplies de liquide à l'origine d'une sécrétion anormalement élevée d'hormone choriogonadotrope. Nous distinguons les môles complètes des môles partielles. La môle complète contient des cellules à 46 chromosomes, mais il n'y a que du matériel génétique paternel. Dans le cas de la môle partielle, c'est une triploïdie, les cellules ont 69 chromosomes. Dans la majorité des cas, l'un des signes principaux est la présence de métrorragies du premier trimestre. Concernant la prise en charge, elle consiste en l'aspiration intra-utérine avec contrôle échographique, perfusion d'ocytocine puis une surveillance de l'hormone choriogonadotrope.

Lors d'une grossesse intra-utérine évolutive, il est possible d'une manière physiologique que l'œuf, afin de s'implanter dans l'endomètre, cause de légères lésions de la muqueuse et donc de légers saignements précoces (27). Les métrorragies sont susceptibles d'être associées à un hématome intra-utérin, à un décollement placentaire et à une insertion basse du placenta. L'hématome intra-utérin se détermine par une accumulation de sang à l'intérieur de l'utérus. Il existe différents types d'hématomes intra-utérins (27, 28) survenant à des périodes différentes de la grossesse :

- L'hématome sous-chorionique : situé entre le chorion et la membrane du placenta. Celui-ci peut être à l'origine de fausses-couches, mais généralement, il régresse spontanément. Il est responsable d'environ 18 % des cas de métrorragies du 1^{er} trimestre de grossesse (29).

- L'hématome décidual : situé entre le placenta et l'endomètre, souvent localisé en marginal, qui cause un décollement plus ou moins important d'une portion placentaire. Celui-ci est majoritairement bénin et régresse spontanément, cependant dans de plus rares cas, il peut amener à un décollement brutal du placenta.

- L'hématome rétroplacentaire : situé entre le placenta et l'endomètre, ce type d'hématome est grave et est lié à un décollement placentaire prématuré après 20 semaines de grossesse et constitue une urgence obstétricale. Il intervient dans 0.4 à 1 % des grossesses (30).

Concernant la localisation placentaire, nous parlerons de placenta prævia lorsque le placenta s'insère en partie ou en totalité sur le segment inférieur et l'orifice interne du col de l'utérus (31). La classification se fait en quatre stades, total, partiel, marginal ou latéral. Au début de la grossesse, nous ne parlons pas encore, à ce stade, de placenta prævia. Nous utilisons le terme d'insertion basse du placenta étant donné que le segment inférieur n'existe pas encore. La prise en charge d'une insertion placentaire basse en début de grossesse et surtout une surveillance, car celui-ci va remonter à hauteur de cinq mm par semaine, jusqu'à 36 semaines d'aménorrhées.

4. Prise en charge

4.1 Interrogatoire

La prise en charge globale des métrorragies du premier trimestre va consister tout d'abord à effectuer un interrogatoire ciblé afin de trouver un diagnostic étiologique.

Pour les métrorragies, dans un premier temps, il s'agira de préciser le motif de consultation. On s'intéressera donc à la caractérisation des saignements. Nous tenterons de connaître les circonstances de survenue, la quantité de saignements, la durée, la couleur et les signes associés qui peuvent notamment comprendre des douleurs abdominales, des malaises, de la fièvre, des leucorrhées et des troubles digestifs ou urinaires (32). Cette première précision ainsi que l'observation de la femme permettront notamment d'éliminer une éventuelle urgence. Cependant, l'évaluation des saignements reste vague et très subjective du fait de la difficulté à quantifier les saignements. Pour cela, il est aussi possible d'utiliser certains scores comme le score de Higham, qui habituellement permet de quantifier des pertes de sang pendant les menstruations, et de les adapter aux métrorragies. De plus, nous ajouterons à l'interrogatoire les informations maternelles, les antécédents personnels, médicaux, chirurgicaux, familiaux et gynéco-obstétrique ainsi que les informations sur la grossesse actuelle (33).

4.2 Examen clinique

L'observation aura déjà débuté durant l'interrogatoire avec l'évaluation de la présence d'une éventuelle pâleur et de sueur par exemple. Afin de compléter cela, il y aura l'examen physique avec la prise des signes généraux qui comprennent la tension artérielle, le pouls et le poids. L'état des seins, de l'abdomen, de l'utérus, du col et des culs-de-sac vaginaux vont être évalués. Pour cela, nous effectuons une palpation, un examen au spéculum ainsi qu'un toucher vaginal (26).

4.3 Examens complémentaires

Nous réaliserons deux examens principaux qui sont une aide au diagnostic importante (34) :

- Le dosage de l'hormone chorionique gonadotrophique humaine plasmatique
- L'échographie, préférentiellement en endovaginale si possible

En se servant des informations récoltées et des examens cliniques et complémentaires, nous procéderons à un diagnostic et une conduite à tenir pourra ainsi être donnée (33).

Les métrorragies ont de nombreux facteurs de risques, des étiologies variées et les évolutions possibles sont nombreuses. Par conséquent, nous nous sommes demandé si d'éventuelles complications pendant la grossesse étaient associées à un ou plusieurs saignements au cours du premier trimestre.

Les saignements pendant la grossesse sont une grande source d'inquiétudes et d'incertitudes, et parfois, ceux-ci s'accompagnent d'une culpabilité de la femme. Il est important pour les professionnels de santé et particulièrement pour la sage-femme, de connaître les différentes évolutions possibles de ces grossesses afin de répondre au mieux aux questions posées par les patientes.

Notre objectif initial était d'analyser les issues de grossesse après des métrorragies du premier trimestre au sein du CHU de Caen. Les issues potentielles à étudier sont les pertes de la grossesse au premier trimestre ainsi que les complications obstétricales, fœtales, périnatales et néonatales lorsque la grossesse se poursuit. Puisqu'il existe déjà de nombreuses publications sur le sujet avec de larges études observationnelles, il nous a semblé plus pertinent de faire une revue systématique de la littérature, plutôt qu'une étude locale.

MATERIEL ET METHODE

1. Problématique

Quel est l'impact de la présence de métrorragies du premier trimestre sur le devenir des grossesses ?

2. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les issues de grossesse après des métrorragies du premier trimestre, donc < 13 semaines de grossesses. Les différentes issues étudiées sont les pertes de la grossesse au premier trimestre ainsi que les complications périnatales (obstétricales et fœtales) et néonatales lorsque la grossesse se poursuit.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les complications maternelles après des métrorragies du premier trimestre.

3. Hypothèses

Afin de répondre à cette problématique, nous avons émis les hypothèses suivantes :

- Les saignements ont souvent un impact négatif, le risque de perte de la grossesse, de complications obstétricales et/ou néonatales lors de métrorragies au premier trimestre est plus élevé.
- Les risques de complications après des saignements du premier trimestre, lorsque la grossesse évolue, sont sous-évalués.
- Les études se focalisent plus sur les événements et le suivi du premier trimestre lors de métrorragies que sur les complications possibles lorsque la grossesse se poursuit.
- Le nombre de consultations pour saignements lors du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, pour menace d'accouchement prématuré, sont plus nombreuses.
- Un taux de césarienne plus élevé
- Des complications de la délivrance plus nombreuses

4. Matériel et méthode

4.1 Sélection des études

Pour répondre à la question de recherche, nous avons effectué une revue systématique de la littérature dont les étapes sont présentées dans la figure 1. La construction de la méthodologie de la revue a pu être réalisée à l'aide du guide méthodologique de la recherche structurée de la littérature de la faculté de biologie et de médecine de l'université de Lausanne (35).

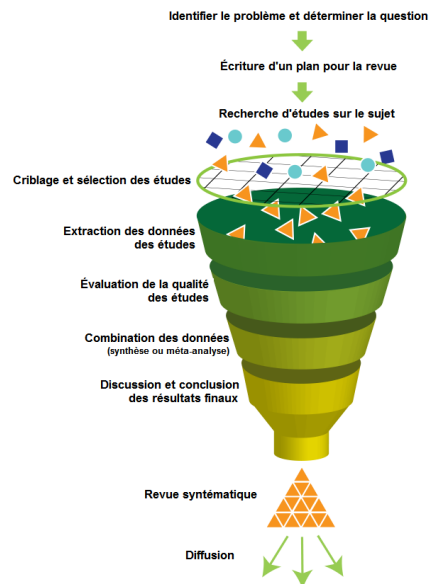


Figure 1 : Diagramme illustrant les étapes de la réalisation d'une revue systématique de la littérature (36).

Le choix des mots clés a été réalisé grâce au Medical Subject Headings (MeSH). Les mots clés présentés dans le (Tableau I) ont été utilisés en français ou en anglais selon le moteur de recherche (Annexe I). Ces moteurs de recherche ont été interrogés à l'aide de ces mots clés, en combinant trois concepts.

Tableau I : Mots clés sélectionnés classés en trois concepts.

Concept 1	Concept 2	Concept 3
Métrorragie*	Premier trimestre de grossesse	Issues de grossesse Issues obstétricales grossesse*

Les Bases de données scientifiques consultés sont les suivantes : Cochrane Library, PubMed, LiSSA, HAL-Dumal, Sudoc, CISMef.

Les équations de recherche utilisées, correspondent à l'association des différents concepts : (concept 1) AND (concept 2) AND (concept 3) ; (concept 1) AND (concept 2).

Une recherche de références supplémentaires a également été effectuée à partir des articles sélectionnés, afin d'obtenir une recherche bibliographique la plus exhaustive possible.

Les critères d'inclusion utilisés pour la sélection des articles sont :

- Les articles en lien avec la problématique
- Les articles publiés en français ou en anglais
- Les articles dont les études sont réalisées sur l'humain
- Les articles étudiant les grossesses simples

Les critères d'exclusion sont :

- Les articles publiés dans d'autres langues
- Les articles qui n'ont pas de lien ou qui sont non pertinents vis-à-vis de la problématique

La période de recrutement des articles a duré du 15 septembre 2022 au 20 février 2023.

Cette revue systématique de la littérature a été réalisée selon les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (Annexe II).

4.2 Les critères de jugement

Les critères de jugement retenus sont les suivants :

- Principale : les différentes issues et complications des grossesses (les pertes de grossesse, les complications prénatales, obstétricales, fœtales, et néonatales) suite à des métrorragies du 1er trimestre.
- Secondaire : les complications maternelles

Ces critères ont été recherchés lors de la sélection d'articles.

4.3 Méthode d'analyse des articles

L'analyse des articles retenus a pu être effectuée à l'aide d'une grille de lecture présente dans le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de bonne pratique

de la haute autorité de santé (37). L'évaluation du niveau de preuve scientifique est déterminé en grade selon les recommandations de la haute autorité de santé.

RESULTATS

Afin de présenter les résultats de la recherche bibliographique, un diagramme de flux a été réalisé selon les différentes équations d'après le Prisma 2020 Flow Diagram et présenté dans la figure 2 (Annexe III).

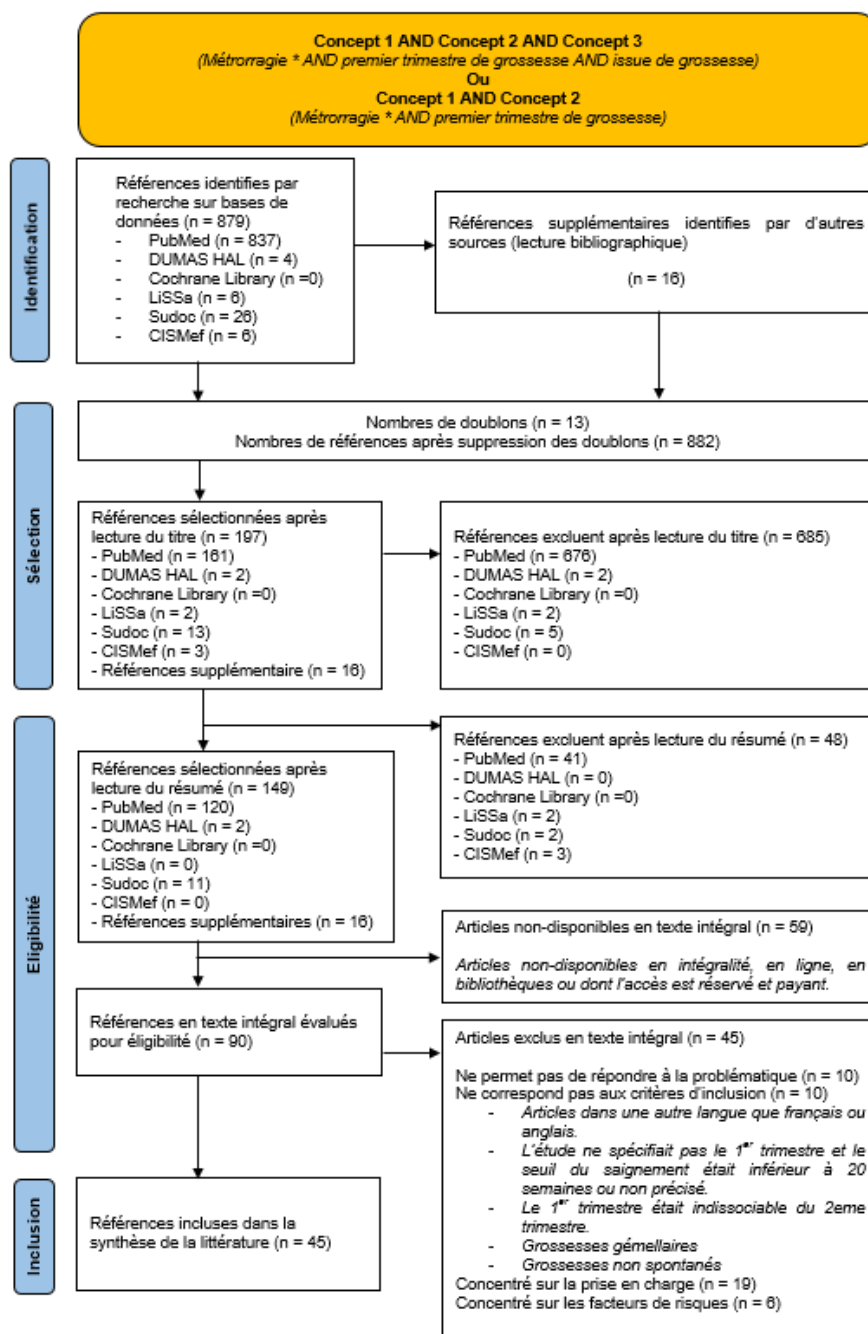


Figure 2 : Diagramme de flux PRISMA 2020

1. Sélection des articles

La recherche systématique a initialement donné 895 articles, après la suppression des doublons, 882 références ont été sélectionnées. La lecture du titre et des résumés a conduit à l'exclusion de 733 références. Les articles non disponibles en textes intégraux, en ligne, en bibliothèque ou les articles payants n'ont pas pu être utilisés. Par conséquent, un total de 90 références a été sélectionné pour une lecture en texte intégral. Les références incluses ont été confrontées aux critères d'inclusion et d'exclusion. À l'issue de cette étape de sélection, 45 références ont été soumises à une lecture critique (Figures 2).

2. Résultats

Au total, dans les 45 références incluses, nous identifions 40 articles et cinq mémoires. Parmi ceux-ci nous dénombrons :

- 33 études de cohorte : 12 rétrospectives et 21 prospectives
- Sept études cas-témoins
- Trois revues de la littérature
- Deux études rétrospectives descriptives

Les résultats ont été présentés selon les issues de grossesse en utilisant les critères de jugements : les pertes de grossesse, les complications prénatales et les complications néonatales.

Tableau II : Résumé des 45 articles inclus avec les issues étudiées en fonctions des critères de jugements.

Référence	Date	1^{er} auteur	Echantillon (n)	% de saignement	Type d'étude	Définition du T1	Issues étudiées
(69)	2018	A.M. Bever	2 307	17.8 %	Cohorte, prospective Grade B	< à 14 SG	Les complications prénatales Les complications néonatales
(53)	2019	M.AI-Memar	847 GS	78.2 %	Cohorte, prospective Grade B	< à 14 SG	Les complications prénatales Les complications néonatales
(55)	2014	M. Lucovnik	170 023	6 %	Cohorte, rétrospective Grade B	≤ 12 SG	Les complications prénatales Les complications néonatales
(73)	2010	L. Saraswat	14 études	/	Revue de la littérature Grade C	/	Les complications prénatales Les complications néonatales
(3)	2010	J.A. Lykke	782 287	2.3 %	Cohorte, rétrospective Grade B	≤ 12 SA	Les complications prénatales
(75)	2012	J.A. Lykke	796 915	2.4 %	Cohorte, rétrospective Grade B	≤ 12 SA	Les complications maternelles
(51)	2012	M.L. Juliano	293	76.45 %	Cohorte, rétrospective Grade B	≤ 12 SG	Les pertes de grossesse
(56)	2015	I. Szymusik	997	497 / 500 témoins	Cas – témoins Grade C	Saignement du T1	Les complications prénatales Les complications néonatales
(62)	2021	S. Liu	10 179	9.83 %	Cohorte, rétrospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales
(32)	2009	R. Hasan	4 510	27 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les pertes de grossesse
(70)	2012	L. Sun	4342	24.2 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales Les complications néonatales
(46)	2010	M.J. Hessert	117	29 %	Cohorte, rétrospective Grade B	≤ 12 SA	Les pertes de grossesse
(59)	2013	G. Pariente	277	23 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales
(67)	2011	D.R.V. Edwards	3 978	97.2 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales
(54)	1989	B. Strobino	3 531	73 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales Les complications néonatales
(58)	2012	L.J.M Smits	3 431	23 %	Cohorte, prospective Grade B	< 20 SG	Les complications prénatales

Tableau II : Résumé des 45 articles inclus avec les issues étudiées en fonctions des critères de jugements.

(71)	2000	M. Arafa	1 503	6.73 %	Cohorte, rétrospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales Les complications néonatales
(39)	1998	S.A Karim	244	71 / 173 témoins	Cas-témoin Grade C	Saignement du T1	Les pertes de grossesse Les complications prénatales Les complications néonatales
(49)	2003	P Falco	50	/	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les pertes de grossesse
(40)	2003	E W Harville	151	9 %	Cohorte, prospective Grade B	≤ 8 SG	Les pertes de grossesse
(48)	1996	P Falco	270	/	Cohorte, prospective Grade B	≤ 12 SG	Les pertes de grossesse
(65)	2007	R. Hossain	2678	26 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales
(72)	2006	K A Boggess	661	3.9 %	Cohorte, rétrospective Grade B	< à 14 SG	Les complications prénatales
(57)	2009	Anne Eskild	315 085	3.6 %	Cohorte, prospective Grade B	< 13 SG	Les complications prénatales
(66)	1992	P Sipilä	8718	9.3 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales Les complications néonatales
(52)	1980	S.J. Funderburk	25 377	1 %	Cohorte, rétrospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales Les complications néonatales
(11)	2009	G. Mbugua Gitau	124	/	Cohorte, prospective Grade B	< 12 SG	Les pertes de grossesse
(45)	2004	J. L Weiss	16 506	14 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les pertes de grossesse Les complications prénatales
(41)	2003	F. Mohammed	184	/	Descriptive, rétrospective Grade C	< 12 SG	Les pertes de grossesse Les complications prénatales
(50)	2008	S. Aziz	37	/	Cohorte, rétrospective Grade B	Saignement du T1	Les pertes de grossesse
(60)	2000	L. Ladfors	2208	/	Cohorte, rétrospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales
(63)	2004	J. Yang	2802	24.4 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales

Tableau II : Résumé des 45 articles inclus avec les issues étudiées en fonctions des critères de jugements.

(61)	2022	D. Elias	1560	10.06 %	Cas témoins Grade C	Saignement du T1	Les complications prénatales
(68)	2012	D.M. Ramaeker	2988	19.6 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les complications prénatales
(43)	2016	K J Sapra	341	43 %	Cohorte, prospective Grade B	< 12 SG	Les pertes grossesse
(38)	2023	R.K. Ertmann	1413	17.2 %	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les pertes grossesse Les complications prénatales
(4)	2012	C. Larrieu-sans	241	96 / 192 témoins	Cas témoins Grade C	< 15 SA	Les complications prénatales Les complications néonatales
(44)	2011	M. Verschaeve	346	/	Descriptive, rétrospective Grade C	< 15 SA	Les pertes de grossesse Les complications prénatales Les complications néonatales
(14)	2020	A. Compozieux	231	77 / 154 témoins	Cohorte, rétrospective Grade B	< 14 SA	Les complications prénatales Les complications néonatales
(19)	2014	A. Navarro	220	110 / 110 témoins	Cas témoins Grade C	< 14 SA	Les complications prénatales Les complications néonatales
(16)	2016	L. Le calonnec	528	176 / 352 témoins	Cas témoins Grade C	< 15 SA	Les complications prénatales Les complications néonatales
(64)	2011	D.N. Hackney	23 études	/	Revue de littérature Grade C	Saignement du T1	Les complications prénatales
(74)	2009	R.H.F. Van Oppenraaij	/	/	Revue de littérature Grade C	< 12 SG	Les complications prénatales Les complications néonatale
(42)	2020	A.U.N Quraishi	330	200 / 130 témoins	Cas témoins Grade C	< 12 SG	Les pertes de grossesse Les complications prénatales Les complications néonatales
(34)	2019	H.S Kavyashree	200	/	Cohorte, prospective Grade B	Saignement du T1	Les pertes grossesse Les complications prénatales

ANALYSE ET DISCUSSION

1. Les pertes de grossesse

Certaines des références incluses ont exposé l'incidence des fausses-couches tandis que d'autres se sont intéressées, seulement aux grossesses qui se sont poursuivies. Seize des 48 études incluses ont évoqué les pertes de grossesse. Les femmes présentant des saignements du T1 ont une probabilité plus élevée de fausses couches. Lorsque nous nous intéressons aux saignements dans leur ensemble, l'incidence varie considérablement.

L'incidence la plus faible était retrouvée dans l'étude d'Ertmann et al (38), la fausse-couche est survenue dans 4.6 % des cas. À l'opposé, nous avons l'incidence la plus élevée dans l'étude de Kavashree (34) avec une incidence de 61.5 %. Dans ces deux études, les saignements du 1^{er} trimestre étaient définis, comme telle sans en identifier de seuil.

Les autres études ont rapporté des taux de 34 % (39), 12 % (32), lorsque le saignement est identifié seulement comme « du 1^{er} trimestre », 14 % jusqu'à huit SG (40), 14.3 % (41), 33 % (42), 40 % (43) à 12 SG et 34.39 % à 15 semaines d'aménorrhées (44).

R. Hasan (32) dans son étude n'a pas trouvé de différence significative dans le taux de fausse-couche entre les femmes présentant des saignements et celle n'en présentant pas. Il rapporte un taux de fausse couche multiplié par 1.10 au T1 et E.W. Harville (40) un taux multiplié par 1.5 à 8 SG, mais aucune différence significative n'a été observée.

Tout saignement inférieur à 12 semaines de grossesse, était significativement associé à une incidence plus élevée de pertes fœtales selon K.J. Sapa (43) avec un OR à 2.65 [1.70 – 4.14].

La disparité des valeurs peut s'expliquer par des effectifs et des taux de saignements différents dans les populations étudiées, une subjectivité de l'évaluation des saignements qui sont, dans certaines études, auto déclarés par les patientes.

L'effet de ce risque de fausse-couche est modulable selon la classification des saignements en « légers ou abondants », « uniques ou récurrents » et « isolés ou associés ».

Des études se sont intéressées à la quantité des saignements, R. Hassan (32) rapporte un risque 2.84 fois plus important lorsque les saignements étaient abondants. L'étude de K.J Sapa (43) conclue dans le même sens après avoir comparé différents groupes. Dans un

premier temps, il a pu étudier l'absence de saignements et les spotting en comparaison aux saignements légers, modérés et abondants. Le risque de pertes de grossesse est ressorti multiplié par 3.62. Dans un second temps, les saignements légers ont été insérés dans le groupe des spottings et aucun saignement et lors de cette nouvelle comparaison le risque était multiplié par 4.22 (43). J.L Weiss et al (45) retrouvent un risque plus faible concernant les saignements légers (OR à 2.5) mais un risque similaire concernant les saignements abondants.

Basama (41) indiquait que le taux augmentait lors de saignements récurrents, mais cela n'était pas le cas dans l'étude de R. Hassan (32). Selon lui, le nombre d'épisodes ne semblait pas avoir d'importance contrairement à la quantité et à la douleur associée qui prédisaient le plus souvent une fausse-couche OR = 4.79 [2.97 – 7.73].

Les patientes qui présentaient des saignements avec ou sans douleur avaient un risque de fausse-couche multiplié par 2.9 (46). Lorsque les douleurs abdominales sont associées aux saignements, le risque de pertes est augmenté, un OR de 5.03 [2.07 – 12.20] est calculé dans l'étude de K.J Sapra (43).

Un facteur de risque maternel non-modifiable module également ce risque de fausse-couche, chez les femmes présentant des saignements avant 12 semaines de grossesse. Ce facteur, est l'âge maternel, étudié par G. Gitau Mbugua (11). Le CNGOF estime que le pourcentage de fausse couche global pour les femmes d'un âge supérieur à 35 ans est d'environ 18 % (47). G. Gitau Mbugua (11) dans son étude rapporte un taux de naissances vivantes de 92 % contre 74 % chez les femmes de plus de 35 ans.

Après la réalisation d'une échographie, des éléments comme la présence d'une activité cardiaque, les mesures du sac et de l'embryon permettraient de prédire les issues défavorables de la grossesse.

La probabilité de la perte de grossesse s'élève lorsque la fréquence cardiaque est diminuée. Cette diminution serait évaluée à une différence d'1.2 dérivé standard (DS) par rapport à la moyenne dans l'étude de P. Falco (48).

Le retard de croissance du sac gestationnel de - 1.34 DS par rapport à la moyenne ou la non-visualisation du sac prédiraient une perte de grossesse (49). Une différence négative de 0.5 DS entre la longueur céphalo-caudale et un petit sac gestationnel concluraient dans le

même sens (48). Une étude a étudié 37 grossesses dont le premier trimestre est compliqué par des saignements et dont l'échographie présentait un embryon inférieur ou égal à cinq mm et sans activité cardiaque. Toutes ces grossesses ont abouti à une fausse couche (50).

Dans le cas où l'échographie est indéterminée chez des patientes présentant des saignements, le risque d'issues défavorables augmenterait, M.L. Juliano (51) dans son étude estime un taux jusqu'à 89.2 % de pertes fœtales.

Concernant la survenue de la fausse-couche, les femmes étaient plus susceptibles de faire une fausse-couche au 1er trimestre (15 %) contre (5.6 %) au 2ème trimestre (41). M. Verschaeve (44) va en ce sens dans son étude, en estimant que parmi les fausses-couches, 94.31 % d'entre elles étaient précoces (< 15 SA). De plus, le risque de fausse-couche au 2ème trimestre était 1.8 fois plus grand si des saignements du 1er trimestre étaient survenus (32).

Malgré une augmentation du risque de pertes fœtale lors de saignements, le taux de naissance vivante reste cependant élevé et permettra de rassurer les patientes.

2. Les complications prénatales

Parmi les grossesses qui évolueront, des complications prénatales seront plus fréquentes. Trente-six des 48 références sélectionnées ont étudié la survenue des complications prénatales. Dans le travail de S.J. Funderburk (52), l'issue de grossesse est défavorable dans 29.7 % contre 15.2 % chez les femmes qui n'ont pas signalé de saignements, malgré un taux de saignement dans la population très faible (1 %) en comparaison aux autres études. D'autres études telle que celle de R.K. Ertmann (38) et celle de M. Al-Memar (53) ont rapporté des taux de complications de 23.1 % et 26 % ainsi qu'un risque respectivement multiplié par OR = 1.52 [1.05 – 2.18] et OR = 1.79 [1.17-2.76]. A. Compozieux (14) retrouve elle aussi cette augmentation de complication de grossesse cependant aucune pathologie particulière n'a été significativement mise en évidence. Une des études a notamment évalué le taux de survenue de ces complications en fonction de la quantité des saignements, celui-ci est multiplié par deux pour les saignements légers et 2.8 pour ceux qualifiés d'abondants (45).

Certaines de ces études, ont tout de même trouvé une absence de différence significative concernant l'évolution de ces grossesses (44).

2.1 Les complications obstétricales du versant maternel

Les issues de grossesse obstétricales étudiées sont au nombre de six. Celles-ci sont les suivantes, les saignements du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, les troubles hypertensifs de la grossesse, le diabète gestationnel, la rupture prématurée des membranes, les pathologies placentaires et l'accouchement prématuré. Certaines de ces issues ont fait l'objet de recherches plus importantes que d'autres.

Les saignements qui surviennent au cours des trimestres suivants sont influencés par les saignements initiaux du premier trimestre. Ceux-ci ont été explorés par quatre des 37 études. Elles ont des résultats concordant, confirmant l'apparition plus élevée de ces saignements lors des trimestres qui suivent. Dans l'étude de A. Navarro (19), les métrorragies au 2^{ème} trimestre sont la seule complication de grossesse rapportée comme ayant un lien significatif avec les hémorragies du 1^{er} trimestre. Ce risque était multiplié par 2.83.

Le diabète gestationnel a été peu étudié, car seulement deux références l'ont évoqué. Pour ces deux études, aucune différence significative n'a été observée cependant, M. Al Menar (53) observe une augmentation du diabète dans la population étudiée avec un OR à 2.52 [0.97 – 6.54].

À propos des pathologies placentaires, le décollement placentaire, l'hématome rétro-placentaire (HRP) et le placenta prævia sont les pathologies étudiées. Huit études s'y sont intéressées, dont deux qui n'ont identifié aucun lien (16,54). L'une des études n'a retrouvé aucun lien avec le placenta prævia, mais a en, revanche, retrouvé un risque de décollement (45). Les autres auteurs ont eux aussi retrouvé un risque plus élevé de décollement, mais non pas la même conclusion concernant ce lien avec le placenta prævia. La découverte d'un placenta prævia était multipliée par 1.66 dans l'étude de M. Lucovnik (55) et par quatre dans celle de I. Szymusik (56). Le décollement concerne 7.7 % des femmes qui ont eu des saignements au T1 contre 1.5 % des femmes n'en n'ayant pas présenté, dans la population étudiée par Quraishi (42). Les OR calculés pour le décollement placentaire, étaient de 1.50 [1.21 – 1.85] et 1.29 [1.07 – 1.56] (3,55). L'HRP, lui était plus élevée dans la population marquée par des saignements cependant cela n'était pas significatif. Le taux était de 2.1 % contre 0 % (4).

Lorsque nous nous intéressons seulement aux troubles hypertensifs isolés, les cinq études évaluant ce risque, ne montrent aucune différence significative lors de la présence de saignements (3, 4,16,45). Cela malgré une augmentation de la fréquence, dans l'une des études, qui estime un OR inférieur mais proche de deux (53). L'autre complication hypertensive est la pré-éclampsie, étudiée par neuf références. Contrairement aux autres pathologies obstétricales, la pré-éclampsie serait identifiée comme une pathologie dont le risque de survenue était similaire à la population de femmes sans saignements (4,14,16). D'après le travail de plusieurs auteurs les OR retenus sont inférieurs à un. A. Eskild (57) rapporte une fréquence de 1.6 % de pré-éclampsie contre 2 % chez les femmes qui ont présenté aucune métrorragie du premier trimestre. Cependant, le fait de présenter des saignements récurrents ou d'une durée ≥ 5 jours doublait le risque de pré-éclampsie (58). Une seule étude, qui est celle de L.L. Weiss (45), a retrouvé une incidence significative pour la pré-éclampsie et a évalué un risque multiplié par 1.4. Du fait de cette diminution du risque de pré-éclampsie chez ces femmes, les saignements du premier trimestre pourraient être le témoin d'une bonne insertion placentaire.

G. Pariente (59) a étudié le doppler utérin pour des grossesses compliquées par des métrorragies du 1^{er} trimestre. Les saignements isolés du premier trimestre n'étaient pas associés à une incidence plus élevée d'anomalies du doppler de l'artère utérine aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

Quant à la rupture prématurée des membranes, celle-ci a été analysée par onze sources. Quraishi (42), dans son étude, rapportait une fréquence de 24.6 % de rupture contre 6.2 % parmi celles avec une absence de saignements. Ce taux correspondait à celui observé par M. Verschaeve (44) dans son étude descriptive (26.9 %). En comparaison, le CNGOF estime que la rupture prématurée des membranes représenterait 2 à 3 % des grossesses à un terme inférieur à 37 SA. Les OR calculés variaient de 1.40 à 4.86 au plus élevée lorsque la différence était significative (3,4,60,61). Certaines études n'ont pas trouvé de différence significative (45,55). Mais malgré cela, une incidence multipliée par 3.10 est ressortie (55). Les hypothèses envisagées pour déterminer la physiopathologie sont l'inflammation ou une infection favorisées par les métrorragies.

Enfin, la complication la plus étudiée était l'accouchement prématuré. Vingt-sept des 37 études l'ont étudiée. Les métrorragies du 1^{er} trimestre font partie des nombreux facteurs

de risques d'accouchement prématuré (16,42,52). Dans certaines études, aucune différence significative n'a été retrouvée malgré une proportion de naissance prématurée plus importante avec des OR proches de deux (14,34,53,39).

Tout saignement était associé à la naissance prématurée avec un risque multiplié par 1.29 au plus faible et un par 3.64 au plus élevée (4,62,63). Une revue de la littérature a été effectué sur l'accouchement prématuré. D.N. Hackney (64) a inclus 23 publications dont la moyenne des OR était de 1.74 [1.65 - 1.83]. Trois études ont évalué en simultanément les saignements du 1^{er} et du 2^{ème} trimestre. Lorsque ceux-ci survenaient au T1 et/ou au 2^{ème} trimestre les OR mesurés étaient de 1.57 dans l'étude de R. Hossain (65) et 1.8 dans l'étude de P. Sipila (66). Si nous associons les épisodes des deux trimestres l'OR augmenté à 3.29 (65).

L'identification des saignements en « sévère » ou « abondant » nuancit l'apparition de l'accouchement prématuré (68). Celui-ci se rapproche d'un risque trois fois plus grand et favorisait l'accouchement inférieur à 31 semaines (45,62). Concernant la durée des saignements, deux études ont utilisé des durées différentes, mais rapportaient le même risque de naissance prématuré. La durée correspondait soit à un épisode supérieur à trois jours ou à une semaine pour un risque 1.67 fois plus grand (67).

L'accouchement prématuré a aussi été analysé en utilisant les sous-types de prématurité. I. Szymusik (56), met en évidence une fréquence de prématurité entre 32 et 33 semaines, quatre fois plus grande. Dans l'étude de D.R.V. Edwards, la significativité a été retrouvée pour une prématurité supérieure à 34 semaines tout comme dans l'étude de R. Hossain (65) qui retrouve cette significativité pour un terme entre 34 et 36 semaines.

L'accouchement prématuré spontané serait deux fois plus important dans le cas de saignement dans leur globalité. Alors que deux études ont décelé l'accouchement prématuré iatrogène, d'origine médicale comme celle qui fut la plus fréquente. Cette dernière information est sûrement identifiée en raison d'une incidence plus importante de rupture prématurée des membranes.

Nous pouvons ajouter la menace d'accouchement prématuré examiné par R. Ramaeker (68). Une longueur de col égale à 25 mm associée à des saignements, multipliaient le risque d'accouchement prématuré par 4.6. Pour le risque général de menace d'accouchement

prématuré après une hémorragie du 1^{er} trimestre, C. Larrieu-sans (4) retrouve un risque 2.58 fois plus élevé.

2.2 Les complications fœtales

Dix-sept études se sont intéressées à ces complications fœtales. Parmi celles-ci, nous distinguons les anomalies de croissance fœtale, les malformations congénitales, la mort fœtales in utéro (MFIU) et l'exposition favorisée à des pathogènes.

Les grossesses compliquées par des métrorragies du 1^{er} trimestre ont une tendance à une croissance fœtale réduite. Le travail de Bever (69) était d'étudier la croissance fœtale dans les grossesses qui ont présenté des métrorragies du 1^{er} trimestre de grossesse. Celui-ci a observé la croissance en fonction de la durée de saignement, qui était évalué en nombre de jours. Lorsque nous nous intéressons à la durée cumulée des saignements en jours, des saignements supérieurs à un jour sont associés à une croissance réduite à partir du 3^{ème} trimestre et à un risque accru de petits poids pour l'âge gestationnel. La même conclusion peut être faite lorsque nous utilisons la division des saignements selon leur gravité. Si les saignements ont une durée d'un jour, une diminution était observée, mais aucune différence significative n'a été retrouvée. Une différence significative a été retrouvée à partir de 33 semaines de grossesse (69). A.U.N. Quraishi (42) avait un taux de retards de croissance intra-utérin (RCIU) à 9.2 % contre 3.1 % dans le groupe témoin et comme L. Le Caldonnec (16) une différence significative est mise en évidence. J.L. Weiss (45) retrouve cette différence significative seulement lorsque l'on identifie les saignements comme abondant, avec un risque 2.6 fois plus élevée de retrouver un RCIU. D'autres études à l'inverse n'identifiaient pas d'association avec le RCIU ou le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) (4,19,55,70).

Les malformations congénitales sont aussi étudiées, mais les études montrent des résultats discordants. Alors que certains trouvaient une incidence faible voir légèrement augmentée sans différence significative d'autres citaient des risques plus élevés (41,52,66). Un risque qui va de 1.7 fois plus grand à 8.2 dans l'étude de M. Arafa (71,54).

Si nous nous intéressons à des malformations spécifiques, M. Lucovnik (55), dans son étude met en évidence que les anomalies congénitales étaient multipliées par 1.26 et que ces anomalies concernaient les anomalies circulatoires ainsi que du système musculo-squelettique.

Une seule étude a cité les saignements du 1^{er} trimestre comme facteur de risque d'une exposition plus importante aux pathogènes oraux. Le risque serait 1.7 fois plus grand et l'association de saignements avec une exposition à ces pathogènes serait marqueur d'un risque d'accouchement prématuré multiplié par cinq (72).

La survenue d'une mort in utero n'est pas plus fréquente chez les femmes ayant présenté des saignements du premier trimestre selon une étude (19).

2.3 Les complications de l'accouchement

Les complications de l'accouchement ont été analysées par neuf études. Le risque de complications était légèrement augmenté sans que cela ne soit significatif (53).

En ce qui concerne le mode d'accouchement, la plupart des études n'associaient pas les saignements du premier trimestre à un taux de déclenchement plus élevé, à une anomalie du déroulement du travail ou de l'accouchement. La voie d'accouchement était similaire, les taux de césarienne ou d'accouchement instrumental ne différaient pas des femmes sans saignements (4,14,19,44,45). Une seule étude a trouvé que les femmes présentaient un risque accru de césarienne dont l'OR était de 1.59 [1.23 – 2.05] (56). Globalement, l'incidence de l'accouchement voie basse s'élevait, dans l'étude de M. Verschaeve (44) à 87.23 % et à 81 % dans l'étude de H.S. Kavyashree (34).

Deux études ne rapportent pas de lien avec une éventuelle anomalie de la délivrance comme l'hémorragie du post-partum (HPP) (4,42). À l'opposé de L. Le calonnec (16) qui fait apparaître une association significative pour l'HPP et la rétention placentaire. A. Navarro (19) confirmait cela avec un taux plus élevé de délivrance artificielle et de révision utérine, atteignant 16.4 % contre 6.4 % dans le groupe sans saignement. Le risque observé calculé suite à cette différence était 2.88 fois plus grand. A. Compozieux (14) confirmait également les propos de l'étude en rapportant un risque multiplié par 2.86 d'HPP modérée.

3. Les complications néonatales

Dix-sept études ont porté leur intérêt sur l'état néonatal. Une étude a associé les complications néonatales aux saignements du premier trimestre avec un risque multiplié par 1.78 (53). Contrairement à trois autres études qui n'ont trouvé aucune différence significative pour l'état néonatale, cependant les effectifs de ces trois études étaient inférieurs (14,19,44).

Aucun lien avec les saignements du premier trimestre n'a pu être mis en évidence dans l'étude de C. Laurrieu-sans (4). Alors que I. Szymusik (56) retrouve plus de risque de faible Apgar à cinq min malgré une absence de significativité (OR = 3.41 [0.86 – 15.69]).

Parmi les complications néonatales, celle qui était la plus étudiée était le poids de naissance. Plusieurs fois, nous retrouvons une association entre les saignements et un plus faible poids de naissance (16,52). A.M. Bever (69) a réalisé une analyse qui a mis en évidence une différence significative de poids moyen à la naissance entre les femmes sans saignements et celles avec des saignements supérieurs à un jour. Cette différence s'élevait à un poids moyen à la naissance inférieur à 153 g chez les nouveau-nés de mère qui avaient présenté des saignements. C. Laurrieu-sans (4), elle aussi, retrouvait un poids de naissance inférieur et cette différence est d'environ 200 g. B. Strobino (54) rapportait une différence moins importante et plutôt aux alentours de 105 g mais seulement pour les femmes qui avaient des saignements catégorisés comme abondant. Trois études ont estimé que le risque d'un faible poids de naissance était multiplié par deux (56, 66,70). En revanche, certaines études retrouvaient de légères augmentations dans le taux des plus faibles poids de naissance sans les identifier comme des associations significatives (39,53, 54).

Un poids de naissance inférieur à 2 500 g serait multiplié par 2.5 dans l'étude de A. Navarro (19) et un très faible poids de naissance, inférieur à 1 500 g était multiplié par 3.82 dans celle de I. Szymusik (56).

Une grande partie de l'impact évalué sur le poids de naissance est sûrement en raison d'un taux d'accouchement prématuré supérieur dans le cas de saignements du 1^{er} trimestre.

L'hospitalisation en néonatalogie serait plus fréquente (16). La fréquence des transferts en unité de néonatalogie était de 16.2 % contre seulement 6.9 % dans le groupe témoin sans saignement dans la recherche de A.U.N Quraishi (42).

Concernant les décès périnataux, ils seraient possiblement en lien avec un antécédent de métrorragies (52). Leur nombre serait augmenté sans y trouver de significativité selon certains auteurs alors qu'une autre estimait un OR à 1.36 [1.05 -1.74] (55,66,71).

Deux revues de littérature réalisées précédemment ont évalué certaines issues précédemment citées. La première effectuée par L. Saraswat (73), incluait 14 études portant sur les issues périnatales et maternelles. R.H.F. Van oppenraaij (74) a étudié la littérature pour

identifier l'impact de nombreux symptômes du début de grossesse sur l'évolution des grossesses. Une moyenne des différents OR retrouvés dans les références incluses a mis en évidence une augmentation du risque de récurrences des saignements, de rupture prématuré des membranes, d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin, de malformations, de petits poids de naissance et de morbidité périnatal.

4. Les complications maternelles

Nous avons pour objectif secondaire l'étude des complications maternelles. Une des études a recherché un lien entre les maladies cardiovasculaires maternelles suite à une hémorragie du T1. Les métrorragies du 1er trimestre sont associées à un risque cardiovasculaire ultérieur. Différentes pathologies étaient augmentées comme l'hypertension, les cardiopathies ischémiques, l'accident vasculaire cérébral et le diabète. Les associations les plus élevées étaient avec les événements thromboemboliques (OR à 1.61) et les cardiopathies ischémiques (OR à 1.58) (75).

Cette revue de la littérature avait pour objectif de mettre en évidence les différentes issues de grossesse suite à des métrorragies du T1. Différentes études globalement, s'accordent à dire que les complications de la grossesse surviendraient plus fréquemment lorsque celle-ci a été compliquée par des saignements en début de grossesse.

L'une des difficultés était que, certes, les études spécifiaient des saignements du T1 cependant, les seuils de ce T1 différaient dans de nombreuses études. Certains les définissaient comme des saignements avant la 8ème, la 12ème, la 13ème, la 14ème ou jusqu'à la 15ème semaine de gestation et parfois les semaines de gestation étaient remplacées par des semaines d'aménorrhées. Une étude a indiqué des saignements dans les 3 premiers mois. Parfois les études ont juste mentionné des saignements du 1er trimestre et/ou du deuxième, en séparant, en différents groupes les deux trimestres. D'autres ont tout simplement spécifié des saignements au premier trimestre sans définir un âge gestationnel seuil.

5. Vérification des hypothèses

Initialement, nous avons émis plusieurs hypothèses. Notre première hypothèse était que les saignements avaient souvent un impact négatif. Il est vrai que les métrorragies du 1^{er}

trimestre ont un impact conséquent sur les issues de grossesse avec une augmentation des pertes de grossesse, des complications prénatales et néonatales.

Notre deuxième hypothèse s'intéressait au risque de complications après des saignements du premier trimestre, lorsque la grossesse évoluait, et que ce risque était sous-évalué. Certes, la littérature reste importante sur le sujet donc le risque bien évalué cependant la quantité d'études est plus étendue pour certaines issues. Certaines des issues de ces grossesses ne sont pas assez évaluées et sûrement sous-évaluées.

Notre troisième hypothèse, soulevait la question d'une focalisation des études plus sur les événements et le suivi du premier trimestre lors de métrorragies que sur les complications possibles sur la poursuite de la grossesse. Dans cette revue de littérature, 16 références ont évalué les pertes de grossesse contre 37 qui ont évalué les complications prénatales. La littérature ne se focalisait pas plus sur les événements du premier trimestre.

Notre quatrième hypothèse, concernait le nombre de consultations pour saignements lors du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, pour menace d'accouchement prématuré et que celles-ci étaient plus nombreuses. Ces complications font partie des complications qui surviennent en plus grand nombre chez les femmes dont la grossesse à été compliquée par des métrorragies du 1^{er} trimestre.

Nos deux dernières hypothèses supposaient que le taux de césarienne était plus élevé, tout comme le taux de complications de la délivrance. Il s'est révélé que le taux de césarienne ne différait pas de la population sans saignement à la différence des anomalies de la délivrance. L'hémorragie post-partum ainsi qu'une rétention placentaire étaient associées significativement dans plusieurs études.

6. Forces et limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, les premières limites sont celles retrouvées lors de la sélection des études. La non-inclusion d'articles présents sur d'autres bases de données qui non pas été sondés, des articles manqués par erreur ou tous les articles non-disponibles. Nous avons aussi les limites individuelles de chaque étude incluse, tel que les biais de recrutement et de confusion. Aucune méta-analyse n'a été réalisée du fait de la

difficulté à comparer tous les résultats dont la définition des saignements du premier trimestre différait.

De plus, concernant cette revue systématique de la littérature, deux biais ont été identifiés. Le biais linguistique, seuls les articles en français et en anglais ont été inclus dans la recherche. Le biais de sélection, car certains articles ont été exclus du fait de leur non-disponibilité en texte intégrales ou le fait que ces articles étaient payants.

Malgré ces limites, ce travail présente également de nombreux points forts. La recherche à été réalisée avec une sélection d'articles scientifiques à l'aide de plusieurs moteurs de recherche. Ceux-ci étaient au nombre de six, pour recruter un maximum d'articles pertinent afin de répondre à la question de recherche. De plus, une recherche de références supplémentaires par lecture bibliographique a permis d'identifier d'autres études pertinentes. Les études avaient globalement un niveau de preuve intermédiaire du fait de la présence de nombreuses études de cohortes prospectives.

Cette revue systématique de la littérature, à propos des métrorragies du premier trimestre de la grossesse, a permis de créer un exemple de fiche d'informations qui pourra être remise aux patientes qui viennent en consultation d'urgence gynécologie-obstétrique. Le but de cette fiche est de répondre au mieux aux inquiétudes des patientes concernant l'évolution de la grossesse. Elle peut être également une base de questions supplémentaires (Annexe IV).

CONCLUSION

Cette revue systématique de la littérature a permis de nous intéresser à l'impact des saignements du premier trimestre sur les issues de grossesse. Le but de cette étude était d'analyser les complications périnatales et néonatales.

Les métrorragies du premier trimestre ont un impact sur la grossesse. Celles-ci vont influencer la survenue de complications. Les complications obstétricales retrouvées, le plus souvent, étaient la récurrence de saignements, les anomalies placentaires, la rupture prématurée des membranes et l'accouchement prématuré. L'accouchement prématuré était la complication la plus étudiée parmi les références incluses. En ce qui concerne la pré-éclampsie, le risque n'était pas augmenté et était proche de la population générale. Le mode d'accouchement n'était pas non plus impacté par la présence de métrorragies du 1^{er} trimestre,

contrairement aux complications de la délivrance. Concernant le risque néonatal, un taux de poids de naissance plus faible est plus fréquemment identifié.

D'autres conséquences étaient étudiées, mais les conclusions sont discordantes. Ces complications étaient le diabète gestationnel, les malformations congénitales et la morbidité néonatale. Ces complications pourraient faire l'objet d'études supplémentaires.

Au début de grossesse, les saignements sont le témoin d'un risque de pertes de grossesse augmenté. D'où l'importance de l'examen clinique, des examens complémentaires et de la prise en charge lorsque la femme se présente pour métrorragies du premier trimestre. Mais malgré cela, le taux de naissance vivante et d'accouchement voie basse reste élevé. Nous pouvons alors informer les femmes qui consultent d'une manière rassurante.

De plus, les complications obstétricales et néonatales sont corrélées à l'abondance et à la durée des saignements.

Nous ne pouvons pas prédire exactement l'issue de ces grossesses, mais nous pouvons anticiper, surveiller et être plus attentif à ces grossesses qui évoluent en connaissant les nombreux risques. Cela pourrait s'appliquer en organisant un suivi plus rapproché pour ces grossesses à risque. Par exemple, avec une échographie supplémentaire au 3^{ème} trimestre, une indication à une échographie du col lors des échographies du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, une consultation supplémentaire dans le service des consultations obstétricales spécialisés ou avec une sage-femme libérale.

Il serait intéressant d'étudier ces mêmes complications dans le cas des grossesses gémellaires et des grossesses non spontanées qui ont présenté des métrorragies du premier trimestre.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Salama S, Fuchs Florent, Donnadiou AC, Frydman R. Métrorragies du 1^{er} trimestre de la grossesse. [En ligne]. 2011 [cité le 12 décembre 2022]. Disponible : <https://fr.scribd.com/doc/49609510/Out-2#>
- (2) Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item 22 : Grossesse normale. [En ligne]. 2018 [Cité le 20 octobre 2022]. Disponible : <https://s-editions.fr/ITEM22GROSSESSEENORMALE.pdf>
- (3) Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(5):935-44
- (4) Larrieu-Sans C. Les métrorragies du premier trimestre de la grossesse : complications obstétricales et néonatales [Mémoire]. Clermont-Ferrand, France : Université d'Auvergne ; 2012
- (5) Hendriks E, MacNaughton H, MacKenzie MC. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management. *American Family Physician*. 1 février 2019;99(3):166-74.
- (6) Breeze C. Early pregnancy bleeding. *Australian Family Physician*. Mai 2016;45(5):283-6.
- (7) Deutchman M, Tubay AT, Turok D. First trimester bleeding. *American Family Physician*. 1 juin 2009;79(11):985-94.
- (8) Snell BJ. Assessment and management of bleeding in the first trimester of pregnancy. *Journal of Midwifery & Women's Health*. Décembre 2009;54(6):483-91.
- (9) Yang J, Savitz DA, Dole N, Hartmann KE, Herring AH, Olshan AF, et al. Predictors of vaginal bleeding during the first two trimesters of pregnancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. Juillet 2005;19(4):276-83.
- (10) L'Institut national de la santé et de la recherche médicale. Enquête nationale périnatale. [En ligne]. 2021 [cité le 15 février 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/enquete-nationale-perinatale-2021>
- (11) Mbugua Gitau G, Liversedge H, Goffey D, Hawton A, Liversedge N, Taylor M. The influence of maternal age on the outcomes of pregnancies complicated by bleeding at less than 12 weeks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(1):116-8.
- (12) Birindwa EK, Sindayirwanya JB, Harerimana S. Prognosis of pregnant women with vaginal bleeding during the first trimester: about 239 cases at the Kamenge University Hospital in Bujumbura. *Pan African Medical Journal*. 2020;35:111.
- (13) Strobino B, Pantel-Silverman J. Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology*. 1989;129(4):806-15.
- (14) Compozieux A. Complications obstétricales et néonatales des métrorragies du premier trimestre de la grossesse : étude réalisée au sein de l'Hôpital Mère-Enfant de Limoges [mémoire]. Limoges, France : Université de Limoges ; 2020

- (15) Sun L, Tao F, Hao J, Su P, Xu R, Liu F. Vaginal bleeding in early pregnancy and associations with physical, psychological and environmental factors among Chinese women: from the C-ABC cohort study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2012;73(4):330-6
- (16) Le Calonnec L. Métrorragies du 1er trimestre : complications sur le déroulement et l'issue de la grossesse [Mémoire]. Angers, France : Université d'Angers ; 2016
- (17) Agence de la biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation. [En ligne]. 2019 [cité le 15 février 2023]. Disponible sur : https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-08/ABM_PEGH_AMP2019_0.pdf
- (18) De Sutter P, Bontinck J, Schutysers V, Van der Elst J, Gerris J, Dhont M. First-trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction. *Human Reproduction*. 2006;21(7):1907-11
- (19) Navarro A. Métrorragies du premier trimestre : évaluation de la morbidité materno-foetale chez les grossesses évolutives [mémoire]. Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2014
- (20) Aggarwal P, Ben Amor A. Cervical Ectropion. [En ligne]. 2022 [17 février 2023]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560709/>
- (21) Michels KA, Hartmann KE, Archer KR, Ye F, Edwards DR. The Relationship between Total Fibroid Burden and First Trimester Bleeding and Pain. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2016;30(2):115-23.
- (22) Édition professionnelle du Manuel MSD. Grossesse extra-utérine - Gynécologie et obstétrique. [En ligne]. 2022 [Cité le 20 décembre 2022]. Disponible : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/grossesse-extra-ut%C3%A9rine>
- (23) Jurkovic D, Wilkinson H. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *British Medical Journal*. 2011;342:d3397
- (24) Caroff A, Ramanah R, Nallet C, Pretalli JB, Roux C. Impact du stade embryonnaire lors du transfert sur le risque de grossesse extra-utérine en Fécondation In Vitro. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2022;50(11):721-8.
- (25) Édition professionnelle du Manuel MSD. Avortement spontané - Gynécologie et obstétrique. [En ligne]. 2022 [Cité le 20 décembre 2022]. Disponible : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/avortement-spontan%C3%A9>
- (26) Édition professionnelle du Manuel MSD. Maladie trophoblastique gestationnelle - Gynécologie et obstétrique. [En ligne]. 2022 [Cité le 20 décembre 2022]. Disponible : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/tumeurs-gyn%C3%A9cologiques/maladie-trophoblastique-gestationnelle>
- (27) VIDAL. Saignements vaginaux. [En ligne]. 2014 [Cité le 21 décembre 2022]. Disponible : <https://www.vidal.fr/sante/grossesse/maladies-grossesse/saignements-grossesse.html>

- (28) Édition professionnelle du Manuel MSD. Décollement placentaire (hématome rétro placentaire). [En ligne]. 2022 [Cité le 21 décembre 2022]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/d%C3%A9collement-placentaire-h%C3%A9matome-r%C3%A9troplacentaire>
- (29) Costantino M, Guaraldi C, Costantino D. Resolution of subchorionic hematoma and symptoms of threatened miscarriage using vaginal alpha lipoic acid or progesterone: clinical evidences. *European Review for Medical and Pharmacological*. 2016;20(8):1656-63
- (30) Boisramé T, Sananès N, Fritz G, Boudier E, Viville B, Aissi G, et al. Hématome rétro placentaire. Diagnostic, prise en charge et pronostic maternofoetal : étude rétrospective de 100 cas. *Gynécologie, Obstétrique et Fertilité*. 2014;42(2):78-83.
- (31) Édition professionnelle du Manuel MSD. Placenta praevia - Gynécologie et obstétrique. [En ligne]. 2022 [Cité le 21 décembre 2022]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/placenta-praevia>
- (32) Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(4):860-7
- (33) Benoist G, Chèret-benoist A, Beucher G et Dreyfus M. Hémorragies du premier trimestre de la grossesse : orientations diagnostiques et prise en charge pratique. *La Revue Sage-Femme*. 2011 ;10(5) :233-240
- (34) Kavyashree HS, Rajeshwari K. A study on pregnancy outcome in patients with first trimester vaginal bleeding. *International Journal of reproduction, contraception, obstetrics and gynecology*. 2019;8(3):820-824.
- (35) Trombert A. Guides méthodologique : Recherche structurée de littérature]. [En ligne]. 2020 [10 septembre 2022]. Disponible sur: <https://guides.bium.ch/recherche-structuree/bienvenue>
- (36) Centre for Health Communication and Participation, la Trobe University. Systematic reviews: What authors do. [En ligne]. 2012 [cite le 3 mars 2023]. Disponible sur : http://navigatingeffectivetreatments.org.au/exploring_systematic_reviews_what_authors_do.html
- (37) Haute Autorité de Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. [En ligne]. 2000 [cite le 17 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>
- (38) Ertmann RK, Nicolaisdottir DR, Kragstrup J, Overbeck G, Kriegbaum M, Siersma V. The predictive value of common symptoms in early pregnancy for complications later in pregnancy and at birth. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023;102(1):33-42.

- (39) Karim SA, Bakhtawar I, Butta AT, Jalil M. Effects of first and second trimester vaginal bleeding on pregnancy outcome. *Journal of Pakistan Medical Association*. 1998;48(2):40-2.
- (40) Harville EW, Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Vaginal bleeding in very early pregnancy. *Human Reproduction*. 2003;18(9):1944-7.
- (41) Basama FMS, Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2004;270(2):86-90.
- (42) Quraishi AUN, Khurshid R, Andrabi SA, Quraishi KA. Pregnancy outcome after first trimester vaginal bleeding. *International journal of reproduction, contraception, obstetrics and gynecology*. 2020;9(4):1695-9
- (43) Sapra KJ, Buck Louis GM, Sundaram R, Joseph KS, Bates LM, Galea S, et al. Signs and symptoms associated with early pregnancy loss: findings from a population-based preconception cohort. *Human Reproduction*. 2016;31(4):887-96.
- (44) Verschaeve M. Impact des métrorragies du premier trimestre de la grossesse [Mémoire]. Rouen, France : Université de Rouen ; 2011
- (45) Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(3):745-50
- (46) Hessert MJ, Juliano M. Fetal loss in symptomatic first-trimester pregnancy with documented yolk sac intrauterine pregnancy. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30(3):399-404.
- (47) Collège national des gynécologues et obstétriciens français. La consultation du 1er mois de grossesse. [En ligne]. 2016 [Cité le 16 mars 2023]. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/m/grossesse/202-la-consultation-du-1er-mois-de-grossesse#:~:text=Le%20nombre%20des%20fausses%20couches,l'%C3%A9volution%20de%20la%20grossesse>.
- (48) Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N, et al. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;7(3):165-9.
- (49) Falco P, Zagonari S, Gabrielli S, Bevini M, Pilu G, Bovicelli L. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a small intrauterine gestational sac without a demonstrable embryo. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(1):62-5.
- (50) Aziz S, Cho RC, Baker DB, Chhor C, Filly RA. Five-millimeter and smaller embryos without embryonic cardiac activity: outcomes in women with vaginal bleeding. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2008;27(11):1559-61.
- (51) Juliano ML, Sauter BM. Foetal outcomes in first trimester pregnancies with an indeterminate ultrasound. *The Journal of emergency medicine*. 2012;43(3):417-22.

- (52) Funderburk SJ, Guthrie D, Meldrum D. Outcome of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1980;87(2):100-5.
- (53) Al-Memar M, Vaulet T, Fourie H, Nikolic G, Bobdiwala S, Saso S, et al. Early-pregnancy events and subsequent antenatal, delivery and neonatal outcomes: prospective cohort study. *Ultrasound Obstetrics Gynecology*. 2019;54(4):530-7.
- (54) Strobino B, Pantel-Silverman J. Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology*. 1989;129(4):806-15.
- (55) Lucovnik M, Tul N, Verdenik I, Blickstein I. Perinatal outcomes in singleton and twin pregnancies following first-trimester bleeding. *Journal of Perinatology*. 2014;34(9):673-6.
- (56) Szymusik I, Bartnik P, Wypych K, Kolaczowska H, Kosinska-Kaczynska K, Wielgos M. The association of first trimester bleeding with preterm delivery. *Journal of Perinatal Medicine*. 2015;43(5):525-9.
- (57) Eskild A, Vatten LJ. Abnormal bleeding associated with preeclampsia: a population study of 315,085 pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(2):154-8
- (58) Smits LJM, North RA, Kenny LC, Myers J, Dekker GA, McCowan LME. Patterns of vaginal bleeding during the first 20 weeks of pregnancy and risk of pre-eclampsia in nulliparous women: results from the SCOPE study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(11):1331-8.
- (59) Pariente G, Shwarzman P, Aricha-Tamir B, Weintraub AY, HersHKovitz R. Association between first trimester vaginal bleeding and uterine artery Doppler measured at second and third trimesters of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;26(17):1724-7.
- (60) Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Milsom I. Prevalence and risk factors for prelabor rupture of the membranes (PROM) at or near-term in an urban Swedish population. *Journal of Perinatal Medicine*. 2000;28(6):491-6.
- (61) Elias D, Campaña H, Poletta FA, Heisecke SL, Gili JA, Ratowiecki J, et al. Preterm birth etiological pathways: a Bayesian networks and mediation analysis approach. *Pediatric Research*. 2022;91(7):1882-9.
- (62) Liu S, Yu L, Wu Q, Cui H, Lin X, Wang W. Study on the correlation between vaginal bleeding in first trimester and preterm birth: A birth cohort study in Lanzhou, China. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(6):1997-2004.
- (63) Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, et al. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(2):118-25.
- (64) Hackney DN, Glantz JC. Vaginal bleeding in early pregnancy and preterm birth: systemic review and analysis of heterogeneity. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(6):778-86.

- (65) Hossain, Rydhwana et al. Risk of preterm delivery in relation to vaginal bleeding in early pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;135(2):158-63
- (66) Sipilä P, Hartikainen-Sorri AL, Oja H, Von Wendt L. Perinatal outcome of pregnancies complicated by vaginal bleeding. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(12):959-63.
- (67) Velez Edwards DR, Baird DD, Hasan R, Savitz DA, Hartmann KE. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort. *Human Reproduction*. 2012;27(1):54-60
- (68) Ramaeker DM, Simhan HN. 592 - Sonographic cervical length, vaginal bleeding, and the risk of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(3):224.e1-4.
- (69) Bever AM, Pugh SJ, Kim S, Newman RB, Grobman WA, Chien EK, et al. Fetal Growth Patterns in Pregnancies With First-Trimester Bleeding. *Obstetrics Gynecology*. 2018;131(6):1021-30.
- (70) Sun L, Tao F, Hao J, Su P, Liu F, Xu R. First trimester vaginal bleeding and adverse pregnancy outcomes among Chinese women: from a large cohort study in China. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;25(8):1297-301.
- (71) Arafa M, Abdel-Fataah M, Zeid HA, el-Khouly A. Outcomes of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2000;6(2-3):457-64.
- (72) Boggess KA, Moss K, Murtha A, Offenbacher S, Beck JD. Antepartum vaginal bleeding, fetal exposure to oral pathogens, and risk for preterm birth at <35 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(4):954-60.
- (73) Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010;117(3):245-57
- (74) Van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human Reproduction*. 2009;15(4):409-421
- (75) Lykke JA, Langhoff-Roos J. 43 - First trimester bleeding and maternal cardiovascular morbidity. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*. 2012;164(2):138-41.

ANNEXE I : Tableau résumant les mots-clés utilisés.

Stratégie de recherche				
Termes MeSH : Les mots clés et expressions ont été traduits en anglais ou en français selon le moteur de recherche.				
	Concept 1	ET/AND Concept 2	ET/AND Concept 3	ET/AND Concept 4
	<u>Métrorragie*</u>	<u>Premier trimestre de grossesse</u>	<u>Issues de grossesse / Issues obstétrical</u> <u>Grossesse*</u>	
OU/OR	Metrorrhagia	Pregnancy trimester, first	Pregnancy outcome	
OU/OR	Hemorrhage	First pregnancy trimester	Pregnancy outcomes	
OU/OR	Bleeding	Pregnancies, first trimester	Outcomes, pregnancy	
OU/OR	Uterine bleeding	First trimester pregnancy*	Pregnancy complication*	
OU/OR	Uterine hemorrhage	Trimesters, first	Complication*, pregnancy	
OU/OR	Vaginal bleeding*			
OU/OR	Intermenstrual bleeding			

ANNEXE II : Check List PRISMA 2020



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

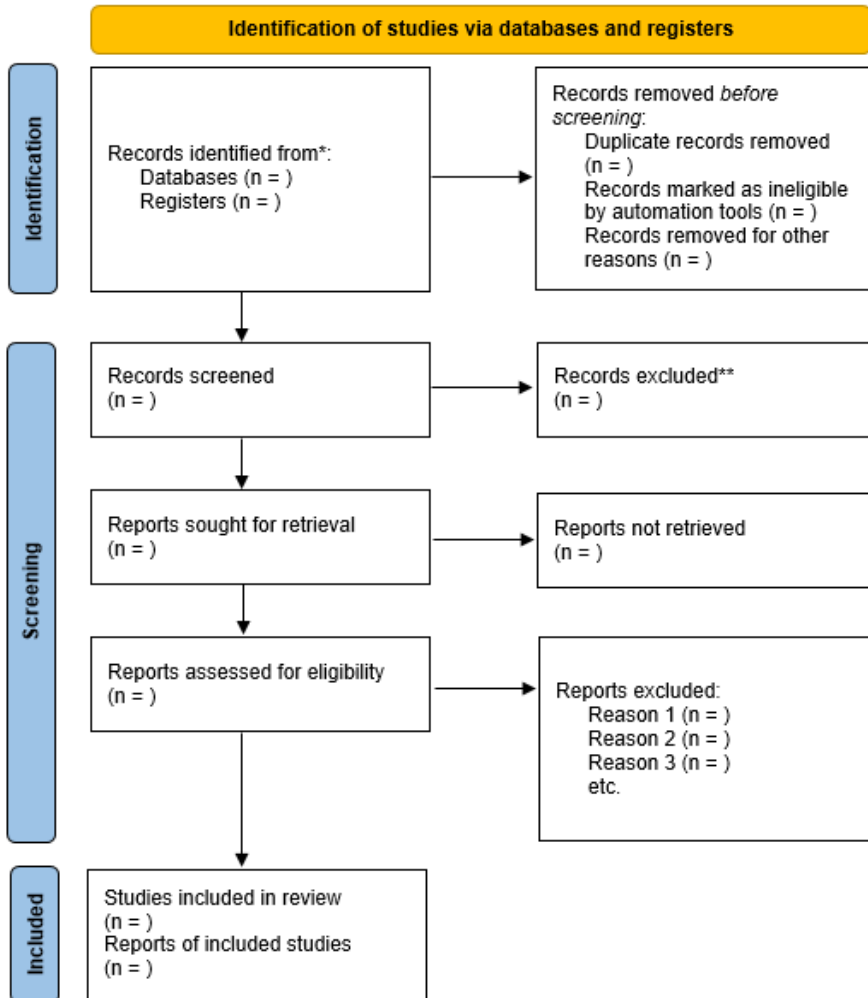
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

ANNEXE III : Diagramme de flux PRISMA

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



ANNEXE IV : Exemple de fiche d'informations



Métrorragie (saignement) du 1er trimestre de la grossesse

Fiche d'informations pour les patientes

Madame,

Vous vous présentez en consultation du fait de saignements survenus en début de grossesse. Le début de grossesse concerne le 1er trimestre de grossesse, c'est-à-dire avant ou durant la 12^{ème} semaine de grossesse ou la 15^{ème} semaine d'aménorrhée.

Cette fiche d'information a pour objectif de répondre aux questionnements éventuels concernant les évolutions possibles d'une grossesse lorsque survient ce type de saignement.

Les saignements lors du 1er trimestre de grossesse concernent environ 25 % des grossesses. Parmi elles, 50 % seront intra-utérines et évolutives. Autrement dit, environ 50 % évolueront vers un arrêt de la grossesse. Les deux principales causes sont la grossesse extra-utérine (1 à 4 %) et la fausse-couche spontanée (30 à 50 %). Le diagnostic repose sur l'examen clinique, mais aussi sur une prise de sang pour le dosage quantitatif (chiffré) d'une hormone nommée β -HCG et sur l'échographie pelvienne le plus souvent endovaginale. L'examen clinique comporte le plus souvent une prise de la tension, du pouls, de la température, un examen du ventre, du col et du vagin.

En cas de grossesse extra-utérine (GEU), le traitement est soit médical (par injection de méthotrexate), soit chirurgical (le plus souvent par coelioscopie).

En cas de grossesse intra-utérine non évolutive, l'échographie pelvienne met en évidence un sac ovulaire utérin bien visible, soit sans embryon (« œuf clair ») et souvent aplati, soit de taille plus petite qu'il ne le devrait pour l'âge de la grossesse, soit avec un embryon mais sans activité cardiaque. La prise en charge, auparavant chirurgicale (aspiration endo-utérine) en premier lieu, est maintenant le plus souvent médicale ou abstentionniste ; le misoprostol est alors un traitement très efficace. L'expectative est classique lors de fausse-couche incomplète. Les fausses-couches spontanées sont fréquentes (10-15 % des grossesses dans la population générale), n'ont aucune conséquence sur l'avenir obstétrical et sont généralement liées à une anomalie chromosomique.

Dans les autres cas, c'est-à-dire lorsque la grossesse est bien intra-utérine et évolutive, un hématome décidual peut être mis en évidence à l'échographie. Il s'agit d'une image liquidienne entre les contours de l'œuf et la paroi utérine. Même si l'évolution de la grossesse peut être favorable dans ce cas, la présence d'un hématome constitue un facteur de mauvais pronostic pour l'évolution de la grossesse ; ce risque est corrélé au volume de l'hématome.

Lorsque ces grossesses se poursuivent, la littérature décrit de possibles complications : les patientes ont plus de risques d'avoir d'autres épisodes de saignements, de menace d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré par rapport à la population générale.

En cas de saignements au début de grossesse, consultez un professionnel de santé (médecin, sage-femme, service d'urgence gynéco-obstétrique de la maternité). Il vous posera quelques questions et effectuera un examen afin d'évaluer la situation. Dans certains cas, les femmes avec un groupe sanguin négatif (A-, B-, AB- ou O-) pourraient nécessiter d'une injection d'anticorps appelée Rhophylac.

Au final, la littérature médicale retrouve que, en moyenne, la moitié des grossesses ayant présenté un saignement au 1er trimestre amène à la naissance d'un enfant viable.

ANNEXE V : Avis CLERS



C.L.E.R.S

Comité Local d'Éthique de la Recherche en Santé

CHU de CAEN Normandie – Université de CAEN Normandie

Adresse pour toute correspondance :
clers@unicaen.fr
Président :
Pr Grégoire Moutel
Membres
Fanny Rogue
Pr Philippe Ravasse
Nathalie Brielle
Dr Sonia Guillouet,
Guillaume Grandazzi
Claude Françoise
François Girault
Véronique Gauthier
Dr Bertille Suzat
Dr Xavier Humbert
Pr Achille Aouba
Dr Remy Morello

A : Angélique DAVID

Objet : avis favorable projet de recherche N° 3674

Cher(e) collègue,

Nous avons analysé au sein du comité d'éthique de la recherche (CLERS) votre étude : Métorragie du 1^{er} trimestre – Etude bibliographique

Projet soumis pour validation éthique.

Notre comité, après en avoir fait l'analyse, a émis l'avis suivant :

Votre projet ne reposant que sur une analyse bibliographique, ne nécessite pas d'avis éthique

Cette étude apparaît conforme aux règles et standards éthiques requis. Nous avons bien pris note et vous rappelons que vous vous engagez dans le projet soumis et validé par notre comité à :

Cordialement

Pr G Moutel

Président du CLERS

25/08/2022

RÉSUMÉ

Métrorragies du premier trimestre, devenir et issues des grossesses :

Une revue systématique de la littérature.

Introduction : Les métrorragies sont un motif fréquent de consultations au premier trimestre de grossesse. Les évolutions possibles de ces grossesses sont nombreuses et incertaines. Celles-ci suscitent beaucoup d'inquiétude et d'angoisse chez ces femmes.

Objectif : Le but était de déterminer les différentes issues de grossesse après des métrorragies du premier trimestre. **Matériel et Méthodes** : Cette étude est une revue systématique de la littérature. Quarante-cinq références ont été sélectionnées et analysées.

Résultats : Les issues de grossesses étudiées sont les pertes de grossesses, les complications périnatales et néonatales. Les études incluses rapportaient une augmentation des pertes de grossesses, des saignements aux trimestres suivants, des anomalies placentaires, de rupture prématurée des membranes, d'accouchement prématuré et de plus faible poids de naissance. En revanche, aucune différence n'a été retrouvée pour la pré-éclampsie et le mode d'accouchement. **Conclusion** : Les grossesses compliquées par des métrorragies du premier trimestre ont une tendance à un taux de complications plus élevées.

Mots clés : Métrorragie, Premier trimestre de grossesse, Issue de grossesse

ABSTRACT

First-trimester metrorrhagia, and pregnancy outcomes:

a systematic review of the literature.

Background : The metrorrhagia is a frequent reason for consultations in the first trimester of pregnancy. The possible outcomes of these pregnancies are numerous and uncertain. These pregnancies cause a lot of concern and anguish to these women. **Objective** : The aim was to determine the different pregnancy outcomes after first trimester metrorrhagia.

Material and Methods : This study was a systematic review of the literature. Forty-five references were selected and analyzed. **Results** : Pregnancy outcomes studied were pregnancy loss, perinatal and neonatal complications. The included studies reported an increase in pregnancy loss, bleeding in subsequent trimesters, placental anomalies, premature rupture of membranes, preterm delivery, and lower birth weight. However, no difference was found for pre-eclampsia and mode of delivery. **Conclusion** : Pregnancies complicated by first-trimester metrorrhagia tend to have a higher complication rate.

Keywords : Metrorrhagia, First pregnancy trimester, Pregnancy outcome

Angélique DAVID

Diplôme d'état de Sage-Femme
Ecole de Sages-femmes de Caen
Promotion 2019 – 2023