

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2011

Thèse N° /11

PLACE DU FACTEUR VII ACTIVE RECOMBINANT DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMORRAGIE GRAVE DU POST-PARTUM

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/04/2011

PAR

M. GUENNOUN MOHAMMED AMINE
Né le 04 Mai 1983 à Liège (Belgique)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hémorragie – Post-partum – Maternité – Facteur VII activé recombinant – Coagulation –
Hémostase – Mortalité – Anesthésie – Réanimation

JURY

M. LAHOUCINE BARROU	}	PRESIDENT
Professeur d'Anesthésie-Réanimation		
M. SAID SALMI	}	RAPPORTEUR
Professeur d'Anesthésie-Réanimation		
M. ABDELAZIZ BANANI.....	}	JUGES
Professeur de Gynécologie-Obstétrique		
M. RACHID CHERKAB.....		
Professeur d'Anesthésie-Réanimation		
M. MUSTAPHA HARANDOU		
Professeur d'Anesthésie-Réanimation		



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES

DOYEN HONORAIRE : Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

ADMINISTRATION

DOYEN Pr. MY HASSAN FARIH
Vice doyen Pr. EL AMINE EL ALAMI MOHAMED NOUR-DINE
chargé des affaires pédagogiques
Vice doyen chargé de la recherche Pr. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI
Secrétaire général M. SBAI ABDENABI

LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

AIT TALEB KHALID	Chirurgie Générale
AMARTI RIFFI AFAF	Anatomie pathologique
AMEZIANE LOTFI	Traumatologie-orthopédie
BANANI ABDELAZIZ	Gynécologie Obstétrique
BENJELLOUN MOHA MED CHAKIB	Pneumo-phtisiologie
BOUHARROU ABDELHAK	Pédiatrie
CHAKOUR KHALID	Anatomie
CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED	Neurochirurgie
CHERKAOUI MALKI MOHAMMED	Radiologie

EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE	ORL
FARIH MOULAY HASSAN	Urologie
HIDA MOUSTAPHA	Pédiatrie
IBRAHIMI SIDI ADIL	Gastro-entérologie
KANJAA NABIL	Anesthésie réanimation
MELHOUF MY ABDELILAH	Gynécologie Obstétrique
NEJJARI CHAKIB	Epidémiologie clinique
TAHRI HICHAM	Ophtalmologie
ZTOT SAMIR	Cardiologie

PROFESSEURS AGRÉGÉS

AFIFI MY ABDRAHMANE	Chirurgie pédiatrique
AKOUDAD HAFID	Cardiologie
AMARA BOUCHRA	Pneumo-phtisiologie
ATMANI SAMIR	Pédiatrie
BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	Neurologie
BONO WAFAA	Médecine interne
BOUABDALLAH YOUSSEF	Chirurgie pédiatrique
BOUCHIKHI CHEHRAZED	Gynécologie Obstétrique
BOUGUERN HAKIMA	Gynécologie Obstétrique
BOUTAYEB FAWZI	Traumatologie-orthopédie
CHAARA HEKMAT	Gynécologie Obstétrique
CHAOUKI SANA	Pédiatrie
EL ABKARI MOHAMMED	Gastro-entérologie
EL BIAZE MOHAMMED	Pneumo-phtisiologie
EL FASSI MOHAMMED JAMAL	Urologie
ELMRINI ABDELMAJID	Traumatologie-orthopédie

HARANDOU MUSTAPHA

Anesthésie réanimation

HASSOUNI KHALID

Radiothérapie

KHATOUF MOHAMMED

Anesthésie réanimation

MAZAZ KHALID

Chirurgie Générale

MERNISSI FATIMA ZAHRA

Dermatologie

MESSOUAK OUAFAE

Neurologie

MIKOU OUAFAE

Dermatologie

OULDIDI ABDELLATIF

ORL

TIZNITI SIHAM

Radiologie

PROFESSEURS HABILITES

ER-RASFA MOURAD

Pharmacologie

BOUJRAF SAID

Biophysique

PROFESSEURS ASSISTANTS

AALOUANE RACHID

Psychiatrie

ABOURAZZAK SANA

Pédiatrie

ACHOUR SANAE

Toxicologie

ARRAYHANI MOHAMED

Néphrologie

AITLAALIM SAID

Chirurgie générale

AJDI FARIDA

Endocrinologie et Maladies

Métaboliques

AMRANI HASSANI MONCEF

Hématologie

AQODAD NOURDIN

Gastro-entérologie

ARROUD MOUNIR

Chirurgie pédiatrique

BADIDI MOULAY EL MEHDI

Cardiologie

BENAJAH DAFR-ALLAH

Gastro-entérologie

BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS	Ophtalmologie
BENJELLOUN EL BACHIR	Chirurgie générale
BENMANSOUR NAJIB	Oto-Rhino-Laryngologie
BENNANI BAHIA	Microbiologie
BENNIS SANAË	Biologie cellulaire
BENZAGMOUT MOHAMMED	Neurochirurgie
BERRAHO MOHAMED	Epidémiologie clinique
BOUARHROUM ABDELLATIF	Chirurgie Vasculaire Périphérique
BOUSLIMANE YASSIR	Toxicologie
CHABIR RACHIDA	Physiologie
CHBANI LAILA Anatomie	Pathologique
CHIKRI MOHAMED	Biochimie
DAOUDI ABDELKRIM	Anatomie
EL AMMARI JALAL EDDINE	Urologie
EL FAKIR SAMIRA	Epidémiologie clinique
ELFATEMI HINDE	Anatomie Pathologique
ELIBRAHIMI ABDELHALIM	Traumatologie Orthopédie
EL KOUACHE MUSTAPHA	Anatomie
EL MESBAHI OMAR	Oncologie médicale
EL OUAZZANI HANANE	Pneumo-phtisiologie
EL RHAZI KARIMA	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé public et hygiène)
EL YOUSFI MOUNIA	Gastro-entérologie
ERRARHAY SANAA	Gynécologie Obstétrique
ER-RAMI MOHAMMED	Parasitologie Mycologie
FDILI ALAOUÏ FATIMA ZOHRA	Gynécologie Obstétrique

HARMOUCH TAOUFIQ	Histologie embryologie cyto génétique
HARZY TAOUFIK	Rhumatologie
ISMAILI ALAOUI NADIA	Médecine Nucléaire
KAMAOUI IMANE	Radiologie
KASMAOUI EL HASSANE	Urologie
KASMAOUI EL HOUSSINE	Traumatologie
KHALLOUK ABDELHAK	Urologie
KHATTALA KHALID	Chirurgie pédiatrique
LABIB SMAEL	Anesthésie réanimation
LAHLOU IKRAM	Cardiologie
LAHRICHI ANISSA	Chimie
LAKHDAR IDRISSE MOUNIA	Pédiatrie
LOUCHI ABDELLATIF	Chirurgie Générale
MAAROUFI MUSTAPHA	Radiologie
MARZOUKI ZEROUALI AMINE	Traumatologie Orthopédie
MEHSSANI JAMAL	Psychiatrie
MELLOUKI IHSANE	Gastro-entérologie
MENFAA MOHAMMED	Chirurgie générale
MESSOUAK MOHAMMED	Chirurgie Cardiovasculaire
MEZIANE MARIAME	Dermatologie
MUSTAPHA MAHMOUD	Microbiologie-Virologie
OUAHA LATIFA	Cardiologie
OUFKIR AYAT ALLAH	Chirurgie Réparatrice et plastique
OULDIM KARIM	Génétique
OULMAATI ABDALLAH	Pédiatrie
OUSADDEN ABDELMALEK	Chirurgie Générale

RABHI SAMIRA	Médecine interne
RAFIK REDDA	Neurologie
RAMI MOHAMED	Chirurgie pédiatrique
RAMMOUZ ISMAIL	Psychiatrie
RIDAL MOHAMMED	O.R.L
SAADI HANANE	Gynécologie Obstétrique
SBAI HICHAM	Anesthésie réanimation
SEDKI NABIL	Chirurgie Vasculaire Périphérique
SEMLALI SIHAM	Radiologie
SERRAJ MOUNIA	Pneumo-phtisiologie
SMAHI MOHAMED	Chirurgie Thoracique
SOUILMI FATIMAZOHRA	Pédiatrie
SQALLI HOUSSAINI NADIA	Radiologie
SQALLI HOUSSAINI TARIQ	Néphrologie
TAHIRI LATIFA	Rhumatologie
TAZI MOHAMMED	FADL Urologie
TOUGHRAY IMANE	Chirurgie générale
ZNATI KAOUTAR	Anatomie Pathologique
ZOUHEIR ZAKI	O.R.L

ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES

F. FERNET	Médecine du travail
L. DUBOURG	Physiologie
M. LHERITIER	Histologie
P. BRINGUIER	Biologie Cellulaire
Y. ROSSETTI	Physiologie
F. TARGE	Embryologie

F. DE MONBRISON

Parasitologie

G. BRICCA

Pharmacologie

J. GAUTHEY

Français Médical

L. BENALI

Médecine légale

M. MARIE-CARDINE

Psychologie Médicale

R. ITTI

Biophysique

S. TIGAUD

Microbiologie Bactériologie

J. TROUILLAS

Embryologie

Y. MOREL

Biochimie

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ?

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

le respect, la reconnaissance... ?

Aussi, c'est tout simplement que... ?



Je dédie cette thèse

A MON TRES CHER PERE NAJIB

A celui qui m'a aidé à découvrir le `savoir' le trésor inépuisable.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire...sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...?

A MA TRES CHERE MERE ILHAM

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour.

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman...?

A MA CHERE EPOUSE WIDAD

A la fleur de ma vie.

Ton amour est un don du dieu.

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.

Dans tes yeux, j'ai toujours pu lire de la tendresse, tu es une étoile dans ma vie.

Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté tu es et restera toujours ma source d'inspiration.

Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements; Merci pour tout.

Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu...?

A MA PETITE PERLE LINA

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour....

Bref, tu es la joie de ma vie.

J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.

Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir.

Que Dieu te garde et te protège.



A MES TRES CHERS BEAUX PARENTS ABDELILAH ET BADIA

Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis mon mariage, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer notre vie de couple et notre bien être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle.

Vous restez pour moi le symbole d'un amour original et d'une parenté idéale.

J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir.

Puisse DIEU le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre ne serait ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour nous.

A MES TRES CHERS FRERES SIHMED, HAMZA, ET ISMAIL

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Je remercie spécialement SIHMED pour sa contribution à la réalisation de ce travail.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et ma grande reconnaissance.

J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent.

A MON BEAU FRERE OMAR ET SA FEMME AYA

Vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé. Voila le jour que vous avez attendu plus impatiemment que moi et sera l'occasion de partager une joie avec votre complicité habituelle.

J'ai le grand plaisir de dédier à vous ce modeste travail

Que Dieu vous apporte bonheur et satisfaction et des jumeaux adorables.

A MES TRES CHERES BELLES SŒURS SOUKAINA ET CHAMA

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous.

Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.

Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

Je vous aime très fort...?

A mes grands parents paternels HAJ BENSALÉM ET HAJJA TOURIA

A mes grands parents maternels HAJ ABDELAZIZ ET HAJJA LATIFA

A la grand-mère de ma femme HAJJA CHAMA

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Je suis sûr que vous êtes fières de moi aujourd'hui

Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs.

Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci, je vous aime énormément et je suis vraiment très fière d'être votre petit fils...

J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés...?

A TOUS MES ONCLES ET TANTES

FAMILLE GUENNOUN

SI MOHAMMED ET SA FEMME FATIHA
NAJIA ET SON MARI ABDERRAZAK
OUAF AE ET SON MARI ABDELKRIM
NEZHA ET SON MARI SIHMED
ZOUHAIR ET SA FEMME ASMAE
YOUSSEF ET SA FEMME BOUCHRA
ZOUBIDA ET SON MARI ABDELILAH

FAMILLE BENNANI

YOUSSEF ET SA FEMME NADA
ABDELALI ET SA FEMME AOUATIF
OMAR ET SA FEMME KOULOUD
KHALTI OUM KALTOUM ET SES
FILLES KENZA, ZINEB, ET HIBA

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer.

Tous mes vœux de bonheur et de santé. ... ?

A MES ADORABLES COUSINS ET COUSINES

Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur... ?

A MES GRANDS AMIS ET COLLEGUES

*En tête de liste ; ZDI AHMED et ADIL, et aussi FATI, FATIMA, SALMA,
AMINE, ANAS, HAMZA, ZAKARIA, OMAR, KENZA, AMINA, ZINEB, OUM
KALTOUM, LAILA, KAWTAR, NOURA, HIND, REDOUANE,
MERYEM ET ZINEB..etc*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides
qui nous unissent.*

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de
bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles... ?

REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BARROU
Professeur de l'Enseignement Supérieur d'Anesthésie-Réanimation
CHU Ibn Rochd – Casablanca*

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR le PROFESSEUR S. SALMI

Professeur de l'Enseignement Supérieur d'Anesthésie-Réanimation

CHU Ibn Rochd – Casablanca

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail

Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux, nous vous en remercions.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BANANI*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique
CHU Hassan II – Fès*

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien être de ses patients. C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le professeur, mais aussi pour l'homme que vous êtes.

Nous avons pu, au cours du stage d'externe passé sous votre direction, apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques.

Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur R. CHERKAB

Professeur Agrégé d'Anesthésie-Réanimation

CHU Ibn Rochd – Casablanca

Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. HARANDOU
Professeur Agrégé d'Anesthésie-Réanimation
CHU Hassan II – Fès*

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

*A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Fès*

*A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Casablanca*

*Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais oublier dans
mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont contribué de près ou de
loin dans l'élaboration de ce travail.*

PLAN

PLAN

	<i>Page</i>
INTRODUCTION.....	1
PATIENTES ET METHODES	5
A- PATIENTES.....	6
1- Critères d'inclusion	6
2- Indications de l'administration du facteur VIIa recombinant.....	6
3- Population.....	6
B- OBJECTIFS	7
C- METHODOLOGIE.....	7
RESULTATS	9
A- TABLEAUX RECAPITULATIFS	10
1- Eléments d'anamnèse.....	10
2- Paramètres hématologiques avant administration rFVIIa.....	11
3- Prise en charge médico-anesthésique.....	12
4- Administration de solutés de remplissage et PSL avant rFVIIa	13
5- La dose du rFVIIa et efficacité clinique	13
6- Interventions hémostatiques avant et après rFVIIa.....	14
7- Paramètres hématologiques après administration du rFVIIa.....	15
8- Solutés de remplissage et PSL après rFVIIa	15
9- Complications	16

B- SYNTHÈSE	17
1- Exhaustivité.....	17
2- Éléments d'anamnèse	17
a- L'âge	17
b- La parité.....	17
c- Les antécédents médicaux et obstétricaux	18
3- Éléments de la grossesse actuelle	19
a- Age gestationnel.....	19
b- Voie d'accouchement.....	19
c- Causes de l'HPP.....	19
d- L'état à l'admission	21
e- Complications obstétricales aiguës	21
4- Pertes sanguines estimées et paramètres hématologiques avant l'administration du rVIIa	23
5- Prise en charge médicamenteuse de l'HPP avant administration du rFVIIa	23
6- Prise en charge anesthésique de l'HPP.....	24
7- Administration de solutés de remplissage et de produits sanguins labiles avant administration de rFVIIa.....	24
8- La dose de Facteur VIIa Recombinant et l'efficacité clinique	25
9- Interventions hémostatiques avant et après rFVIIa	26
10- Paramètres hématologiques après l'administration de rFVIIa.....	27
11- Administration de soluté de remplissage et produits sanguins labiles après l'administration de rFVIIa.....	28
12- L'évolution.....	29

DISCUSSION	30
I- GENERALITES	31
A- MORTALITE MATERNELLE	31
1- Définition de la mortalité maternelle recommandée par l’OMS.....	31
2- Les facteurs de risque.....	32
3- Le cas du Maroc.....	36
4- Prévention : principes de sécurité à appliquer à toute femme	
Enceinte.....	39
B- LES DIFFERENTES HEMORRAGIES EN OBSTETRIQUE	42
1- Hémorragies du début de la grossesse.....	42
2- Hémorragies de fin de grossesse	44
C- HEMORRAGIES DU POST-PARTUM	46
1- Définition.....	46
2- Physiopathologie	47
3- Les facteurs de risque.....	52
4- Etiologies	53
<i>a- Pathologies de la délivrance, atonie utérine.....</i>	<i>53</i>
<i>b- Placenta prævia</i>	<i>54</i>
<i>c- Lésions de la filière génitale.....</i>	<i>54</i>
<i>d- Placenta accreta – increta – percreta</i>	<i>56</i>
<i>e- Troubles constitutionnels ou acquis de l’hémostase.....</i>	<i>58</i>
5- Diagnostic et évaluation de la gravité.....	59

6- Prise en charge.....	61
a- <i>Prise en charge multidisciplinaire immédiate.....</i>	<i>61</i>
b- <i>Identifier la cause du saignement, assurer la vacuité utérine .</i>	<i>62</i>
c- <i>Administration d'ocytociques de façon systématique.....</i>	<i>63</i>
d- <i>Traitement pharmacologique de l'atonie utérine par sulprostone (Nalador®).....</i>	<i>65</i>
e- <i>Pourquoi ne pas utiliser le misoprostol et le maléate de méthylergométrine ?</i>	<i>66</i>
f- <i>Prise en charge de l'HPP qui s'aggrave.....</i>	<i>67</i>
f-1- <i>Pec de réanimation.....</i>	<i>69</i>
f-2- <i>Pec anesthésique.....</i>	<i>71</i>
f-3- <i>Pec obstétricale.....</i>	<i>72</i>
f-4- <i>Identification et prise en charge de la coagulopathie.</i>	<i>82</i>
D- INTERET DU FACTEUR VII ACTIVE DANS L'HPP	88
1- Rappel physiologique de la coagulation	88
2- Le facteur VII	94
3- Le facteur VII _a recombinant	95
a- <i>Structure</i>	<i>95</i>
b- <i>Mécanismes d'action du facteur VIIa recombinant.....</i>	<i>97</i>
c- <i>Schéma posologique.....</i>	<i>98</i>
d- <i>Utilisations cliniques du rFVIIa</i>	<i>100</i>
d-1- <i>Premières utilisations chez les hémophiles</i>	<i>100</i>
d-2- <i>Premières utilisations chez des non hémophiles</i>	<i>101</i>

E- UTILISATION du rFVIIa EN GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE.....	106
1- Les caractéristiques des patientes candidates à l'administration du rFVIIa dans le cadre de la prise en charge de l'HPP.....	107
<i>a- Age.....</i>	<i>108</i>
<i>b- Parité.....</i>	<i>108</i>
<i>c- Antécédents.....</i>	<i>109</i>
c-1- Antécédents gynéco-obstétricaux.....	109
c-2- Antécédents médicaux.....	110
<i>d- Terme de la grossesse.....</i>	<i>110</i>
<i>e- Pathologies de la grossesse.....</i>	<i>110</i>
<i>f- Le mode d'accouchement.....</i>	<i>111</i>
<i>g- L'état d'admission.....</i>	<i>112</i>
<i>h- Causes de l'hémorragie.....</i>	<i>112</i>
<i>i- Les complications obstétricales aiguës.....</i>	<i>113</i>
<i>j- L'estimation des pertes sanguines.....</i>	<i>113</i>
<i>k- La prise en charge initiale de l'HPP.....</i>	<i>114</i>
<i>L- Les complications au décours de la prise en charge de l'HPP.....</i>	<i>115</i>
2- Les caractéristiques de l'utilisation du rFVIIa dans les hémorragies graves du post-partum.....	117
<i>a- L'impact de l'utilisation du rFVIIa dans les hémorragies graves du postpartum.....</i>	<i>117</i>
a-1- Efficacité clinique.....	118
a-2- Efficacité biologique.....	119
a-3- Impact sur la pratique des autres piliers de la prise en charge de l'HPP.....	121

b- La posologie de rFVIIa au cours de la prise en charge des HPP.....124

c- Conditions d'efficacité du rFVIIa recombinant 124

d- Place du FVIIa recombinant dans l'arbre décisionnel de prise en charge des hémorragies du post-partum.....125

e- Effets indésirables du FVIIa recombinant126

 e-1- Evénements thromboemboliques126

 e-2- Autres effets indésirables129

CONCLUSION 130

RESUMES 132

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

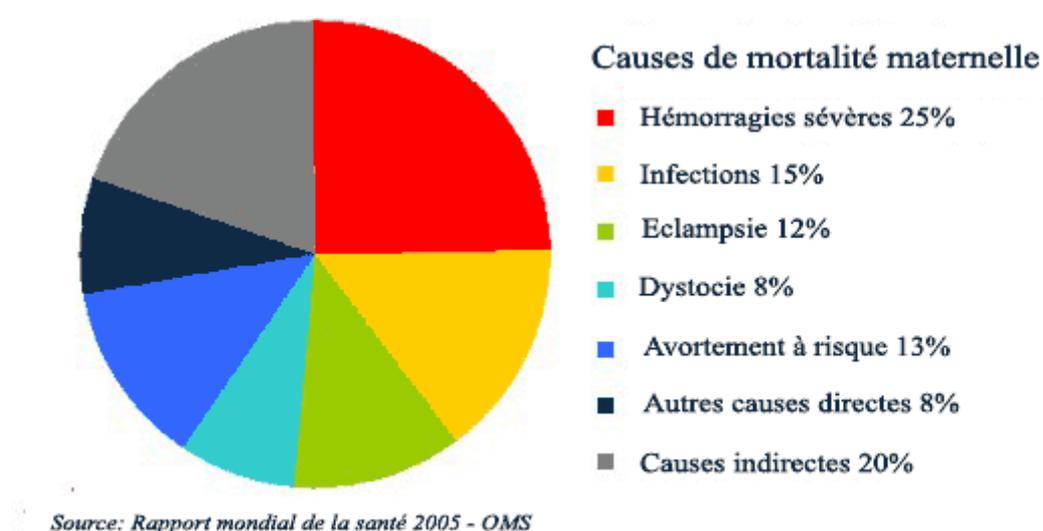
AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AG	: Age gestationnel
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CG	: Culot globulaire
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CP	: Culot plaquettaire
EGF	: Epidermal Growth Factor
FIX	: Facteur IX
FIXa	: Facteur IX activé
FT	: Facteur tissulaire
FV	: Facteur V
FVa	: Facteur V activé
FVII	: Facteur VII
FVIII	: Facteur VIII
FVIIIa	: Facteur VIII activé
FX	: Facteur X
FXI	: Facteur XI
FXIII	: Facteur XIII
FXIIIa	: Facteur XIII activé
HPP	: Hémorragie du post-partum

HSD	: Hématome sous dural
NEFOH	: Northern European Registry for Obstetric Hemorrhage
OAP	: Œdème pulmonaire aiguë
OFFOH	: Observatoire français d'utilisation du facteur VIIa recombinant dans les hémorragies obstétricales
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAM	: Pression artérielle moyenne
PFC	: Plasma frais congelé
PTT	: Procédure thérapeutique temporaire
rFVIIa	: Facteur VII activé recombinant
RPC	: Recommandations pour la pratique clinique
TCA	: Temps de céphaline active
TP	: Temps de prothrombine
TPFI	: Tissue Factor Pathway Inhibitor

INTRODUCTION

L'hémorragie du post-partum demeure la première cause de mortalité maternelle d'origine obstétricale directe, c'est également la première cause de morbidité sévère.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'annuellement sur notre planète, 20 millions de femmes présentent une hémorragie liée à la grossesse et 585 000 meurent du fait de leur grossesse, dont 25 % par hémorragie.



Même si cette situation s'est améliorée par rapport aux années 1990-2000, elle reste préoccupante.

Les hémorragies graves du post-partum sont responsables au Maroc de 30 % de la mortalité maternelle.

Pratiquement toutes les complications pouvant s'avérer fatales peuvent être prévenues ou traitées si les femmes ont accès à des soins adéquats et de bonne qualité.

De faite de la gravité de l'HPP, les modalités de sa prise en charge ont été codifiées à travers des recommandations pour la pratique clinique (RPC) élaborées en 2004 par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) avec la participation de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) avec proposition d'une stratégie axée à la fois sur les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre , et sur des impératifs délais de leur mise en œuvre.

Les principaux éléments de cette stratégie sont l'induction et le maintien d'une rétraction utérine de bonne qualité (vacuité utérine, ocytocine, sulprostone), la recherche et la suture de lésions du tractus génital, la lutte contre l'hypovolémie, l'anémie et la coagulopathie, le recours à l'embolisation, à la chirurgie conservatrice (capitonnage utérin, ligature vasculaire) ou à l'hystérectomie.

La stricte adhésion aux RPC est vraisemblablement insuffisante, expliquant au moins que l'HPP reste un sujet préoccupant de santé maternelle, et une éminente cause de morbidité maternelle aiguë sévère.

Vu que la coagulopathie est souvent un facteur pronostique péjoratif, actuellement ces RPC insistent sur des nouveautés significatives consistant en l'application d'une stratégie transfusionnelle d'emblée plus agressive dans les hémorragies sévères et l'utilisation d'hémostatiques dont le facteur VII recombinant. Au cours de la dernière décennie, l'intérêt des traitements hémostatiques notamment le facteur VII activé recombinant (rFVIIa), dans la lutte contre la coagulopathie survenant dans l'évolution de l'HPP, a été souligné dans la littérature. Ainsi, plusieurs cas cliniques et séries de parturientes recevant du rFVIIa ont été publiés.

De plus, l'expérience de l'utilisation du rFVIIa dans le traitement de l'HPP a été enrichie par les données des différents registres.

A ce jour, les données de plus de 450 patientes traitées au rFVIIa pour une HPP ont été publiées avançant donc deux méthodes d'utilisation de ce dernier :

- Administration de manière prophylactique avant la réalisation d'une embolisation artérielle ou une ligature vasculaire chirurgicale.
- Administration de manière curative de dernier recours avant l'hystérectomie d'hémostase qui reste le traitement ultime des HPP.

Cette dernière utilisation reste la plus décrite dans la littérature médicale et cela depuis la première utilisation de facteur VIIa recombinant en 2001 par Moscardo et al. , et la publication de deux cas français d'utilisation dans le cadre de deux HPP réfractaires.

Et c'est sur le même objectif que notre travail s'est basé, afin de pouvoir recueillir les données de l'utilisation de facteur VIIa recombinant, montrer la place du rFVIIa dans la prise en charge de l'HPP et entamer une analyse risque/bénéfices adaptée au contexte du service de réanimation obstétricale au CHU IBNOU ROCHD en étudiant les cas d'utilisation du rFVIIa sur la période 2008-2010.

PATIENTES ET METHODES

A- PATIENTES :

1- Critères d'inclusion :

Sont incluses les patientes qui ont reçu le Facteur VIIa Recombinant au niveau du service de réanimation obstétricale au CHU IBN ROCHD dans le cadre d'une hémorragie du post-partum.

2- Indications de l'administration du facteur VIIa recombinant :

L'étude s'est déroulée sur la période incluant Octobre 2008 au Février 2011.

Les patientes prises en charge pour hémorragie du post-partum ont bénéficié de l'administration du Facteur VIIa recombinant :

- En cas d'échec des mesures obstétricales initiales et du traitement utérotonique.
- En cas de transfert inter-hospitalier rapidement possible dans de bonnes conditions de sécurité si la patiente avait accouché dans un autre centre.
- Après une décision collégiale des réanimateur-anesthésistes et obstétriciens.

3- Population :

10 patientes ont été incluses dans l'étude. Les 10 cas ont été pris en charge pour hémorragie du post-partum précoce (hémorragie de la délivrance).

B- OBJECTIFS :

L'objectif primaire de cette étude est l'évaluation de l'efficacité du facteur VIIa recombinant dans le traitement des hémorragies grave du post-partum.

Les objectifs secondaires sont la mise en évidence d'éventuelles complications précoces et faire une étude comparative qui tente de mettre en évidence des différences significatives dans la prise en charge des patientes traitées pour hémorragie de la délivrance avant et après administration du facteur VIIa recombinant.

C- METHODOLOGIE :

Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique descriptive réalisée entre Octobre 2008 et Février 2011 concernant 10 patientes hospitalisées en service de réanimation obstétricale au CHU IBN ROCHD pour hémorragie grave du post-partum ayant nécessité l'administration du rFVIIa.

Les patientes chez qui le rFVIIa a été administré ont été repérées à l'aide du registre du service puis après, une fiche de recueil de donnée (Annexe 4) a été élaborée permettant de recueillir des critères sociodémographiques ainsi que des antécédents médicaux et obstétricaux de même que des informations liées au rFVIIa et les conditions de son utilisation.

▼ *La première partie* de la fiche reprend différents éléments avant l'administration du rFVIIa comme le mode d'accouchement, la (ou les) cause (s) supposées de l'hémorragie obstétricale ainsi d'éventuelles complications déjà associées.

Différents paramètres hématologiques précédents immédiatement l'administration de rFVIIa sont également recueillis comme le taux d'hémoglobine, le nombre de plaquettes ou le TP/TCA. La description de la prise en charge initiale de cette HPP aussi bien du point de vue médicamenteux (administration d'utérotoniques) que chirurgical obstétrical (de la révision utérine à la laparotomie) ou médical anesthésique (volume de pertes sanguines, volume de remplissage, type d'anesthésie effectuée, gestion des produits sanguins labiles) sont également relevés.

✓ *En deuxième partie* a été recueillie la dose de facteur VIIa recombinant administrée, le moment de son administration, ainsi que le recours ou non à des doses supplémentaires.

Par ailleurs, à partir des données notées sur les dossiers des parturientes, il était important de répondre à la question suivante :

« L'administration de rFVIIa s'est accompagnée d'une diminution des saignements ou aucune amélioration (voir une aggravation des saignements) ne s'est produite.

✓ *La troisième partie* de la fiche comprenait un nouveau recueil de données hématologiques biologiques post-administration de rFVIIa, la description de la prise en charge secondaire de cette HPP toujours du point de vue médicamenteux, chirurgical obstétrical et médical anesthésique.

Enfin, le dernier volet de la fiche comprenait des questions relatives au devenir de chaque parturiente avec recueil d'éventuelles complications (différentes défaillances d'organes) avec durée de séjour en réanimation et surtout le recueil de tout effet secondaire pouvant être lié à l'utilisation de rFVIIa.

RESULTATS

A. TABLEAUX RECAPITULATIFS :

1- Eléments d'anamnèse:

	Patientes									
	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10
Année	2008	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2010	2010	2011
Age	37ans	39ans	39ans	30ans	28ans	28ans	35ans	42ans	38ans	34ans
Age gestationnel	à terme	41SA+2J	40SA+2J	à terme	à terme	à terme	à terme	30SA	36SA+3j	39SA
Parité	multipare	multipare	Primipare	Primipare	Primipare	Multipare	multipare	Multipare	Primipare	multipare
ATCD	(-)	CZ+HPP	HTA chronique	(-)	FC	(-)	Cz + HPP	2FC	(-)	Cz
Voie d'accouchement	Cz	VB	VB	VB+ ventouse	VB	VB	Cz	Cz	Cz	Cz
Cause principales de l'hémorragie	atonie utérine+ traumatisme de la filière génitale	atonie utérine + traumatisme cervicale	atonie utérine+ délabrement vaginal	lésion vaginale+ atonie utérine	Atonie utérine + traumatisme de la filière génitale	atonie utérine	HRP+ Atonie utérine	Placenta Preavia	HRP + Atonie utérine	HRP
Complication obstétricale aigue	CIVD+ HELLP syndrome	(-)	CIVD	CIVD	(-)	CIVD	pré-éclampsie	MFIU +CIVD	Pré-éclampsie+ MFIU + CIVD	pré-éclampsie + CIVD

2- Paramètres hématologiques avant administration rFVIIa :

		Patientes									
		Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10
Perte sanguine estimée		2L	1,5L	2L	1,5	1,5L	2,5L	1,5L	2L	2L	2L
Paramètres hématologiques avant rFVIIa	Hémoglobine	5g/dl	6,3g/dl	5,5g/dl	5,6g/dl	5g/dl	6,7g/dl	4,4g/dl	4,2g/dl	6,6g/dl	5,1g/dl
	Plaquettes	67000	114000	92000	50000	23000	104000	109000	55000	100000	57000
	Fibrinogène	1,3g/l			1,07g/L	2,4g/L	0,9g/L	1g/l	---	2g/L	0,36g/L
	TP (%)	38%	16%	31%	33%	75%	20%	77%	34%	50%	42%
	TCA	67"		105"	61"	38"	85"	45"	---	38"	40"

3- Prise en charge médico-anesthésique :

			Patientes									
			Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10
Prise en charge	Médicamenteuse	Ocytocine	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	---	intramural	IV
		Misoprostol	non	---	IR	IR	---	IR	IR, intra-vaginal	---	IR, Sublingual, intra-vaginal	IR, sublingual
		Autres	non	---	---	Ergométrine IV	---	---	---	---	---	antifibrinolytique
	Anesthésique	ventilation mécanique	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
		administration continue de vassopresseurs	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
		anesthésie	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG

4- Administration de solutés de remplissage et PSL avant rFVIIa :

		Patientes									
		Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10
Solutés de remplissage avant rFVIIa		3l	2l	2,5l	3l	2l	2l	3l	5l	2l	10l
Produits sanguins labiles avant rFVIIa	Concentré de globules rouges	20	6	8	4	8	8	8	18	3	12
	Plaquettes	24	8	16	6	14	12	6	22	11	27
	Plasma Frais congelé	18	8	14	12	6	14	10	29	12	25

5- La dose du rFVIIa et efficacité clinique :

	Patientes									
	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10
La dose de rFVIIa	90µg/kg	90µg/kg	70µg/Kg	80µg/kg	70µg/kg	80µg/kg	60µg/kg	80µg/kg	100µg/kg	90µg/kg
Réponse clinique	aggravation	arrêt	diminution	diminution	arrêt	légère diminution	diminution	persistance	diminution	diminution
Recour à des doses supplémentaires	non	non	non	non	non	oui	non	non	non	non
nombre de doses	---	---	---	---	---	2	---	---	---	---
L'efficacité après la dose supplémentaire	---	---	---	---	---	arret	---	---	---	---

6- Interventions hémostatiques avant et après rFVIIa :

		Patientes										
		Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10	
interventions	Avant rFVIIa	Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital Laparotomie Packing abdominal Hystérectomie	Révision utérine Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital laparotomie Hystérectomie	Révision utérine Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital Packing vaginal Laparotomie Ligature des artères hypogastriques	Révision utérine Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital Packing vaginal	Révision utérine Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital Packing vaginal	Révision utérine Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital Packing vaginal Laparotomie Ligature des artères hypogastriques	Révision utérine Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital Laparotomie Ligature des artères hypogastriques	Laparotomie	Examen sous valves Suture de lésion du tractus génital Laparotomie Hystérectomie	Laparotomie Triple ligature vasculaire Ligature des artères hypogastriques	Laparotomie Packing utérin
	Après	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Packing vaginal	(-)	(-)

7- Paramètres hématologiques après administration du rFVIIa :

		Patientes									
		Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10
Paramètres hématologiques après rFVIIa	Hémoglobine(g/dL)	7	10,5	9,9	8,6	8,5	6/8,5	8,8	6,7	8,6	7,5
	Plaquettes(/mm3)	129000	260000	146000	111000	116000	34000/ 55000	96000	99000	116000	85000
	Fibrinogène (g/L)	3,65	3,5	5,1	3,6	3,8	1,6 /7	3,4	3	4,1	1,02
	TP (%)	57	95	100	54	86	40/73	80%	59%	99%	78%
	TCA	43"	36,7"	42"	39"	35"	43"/35"	34"	51"	32"	34"
	INR	---	---	1,3	---	---	---	---	---	---	---

8- Solutés de remplissage et PSL après rFVIIa :

		Patientes									
		Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10
Solutés de remplissage après rFVIIa		2L	4L	2L	3,5L	3L	2,5L	2L	3,5L	2L	4l
Produits sanguins labiles après rFVIIa	Concentré de globules rouges	0	0	2	2	0	7	0	3	2	2
	Plaquettes	0	0	0	5	0	10	0	0	0	5
	Plasma Frais congelé	0	0	0	0	0	8	0	4	0	5

9- Complications :

		Patientes									
	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10	
Durée de séjour en réanimation	2j	20j	4j	10j	6j	6j	4j	12j	2j	16j	
Complications	Hellp Syndrome IRA Décès	OAP Sepsis IR nécessitant recours à la ventilation mécanique IRAH Thrombose VCI (+/-) Arrêt cardio-respiratoire Décès	(-)	Sepsis IRA	IRA	(-)	(-)	Sepsis Décès	(-)	Sepsis IR nécessitant recours à la ventilation mécanique IRAH AVC ischémique Décès	

OAP : œdème aigue pulmonaire. IRA : insuffisance rénale aigue. RA : insuffisance rénale hémodialysée.

IR : insuffisance respiratoire

B- SYNTHESE :

1- Exhaustivité:

Sur la période étalée d'Octobre 2008 au Février 2011, 10 cas d'utilisation de facteur VIIa recombinant dans le cadre d'une RPP ont été identifiés au service de réanimation obstétricale au CHU Ibn Rochd.

2 cas d'utilisation dite "prophylactique" avant tout geste chirurgicale, 5 cas d'utilisation dite "curative" après chirurgie conservatrice et 3 cas d'utilisation en dernier recours après avoir tenté l'hystérectomie.

L'exhaustivité par année est:

§ Année 2008: 1 cas identifié, soit 1/10.

§ Année 2009: 6 cas identifiés, soit 6/10.

§ Année 2010: 2 cas identifiés, soit 2/10.

§ Année 2011: 1 cas identifié, soit 1/10.

2- Éléments d'anamnèse:

a- L'âge:

L'âge moyen de nos patientes était de 35ans avec des valeurs extrêmes respectivement de 28 et 42 ans.

b- La parité:

Varie de 1 à 6 avec une moyenne de 2,5. De notre échantillon, 6 parturientes étaient multipares alors que 4 étaient primipares.

c- Les antécédents médicaux et obstétricaux :

3 patientes avaient accouché par césarienne auparavant, 2 entre elles présentaient une HPP durant les accouchements antérieurs.

L'antécédent d'au moins une fausse couche a été noté chez 2 patientes tandis qu'il a été constaté un seul cas d'HTA chronique.

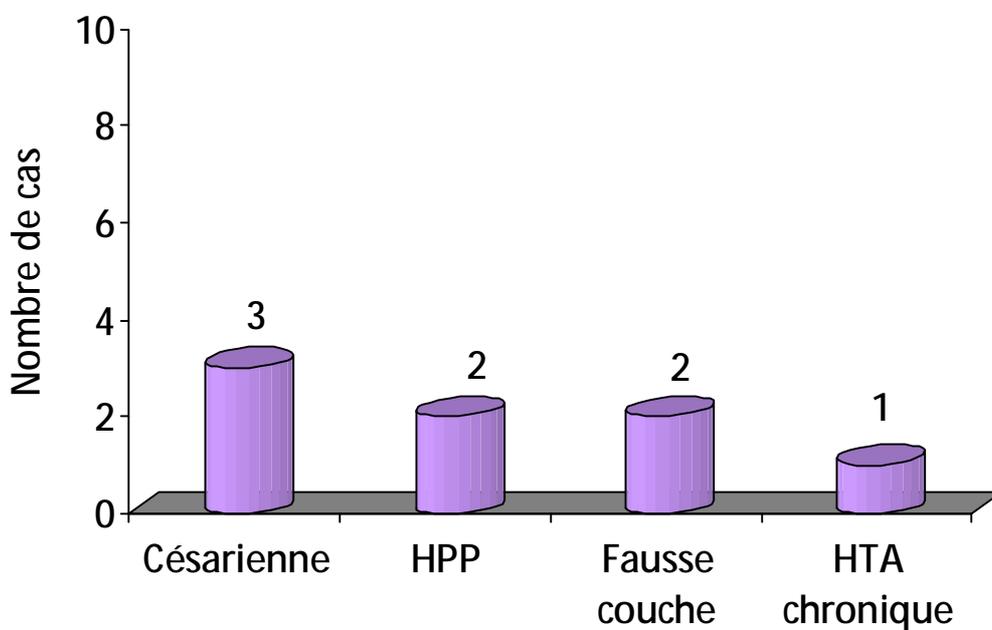


Figure 1 : Principaux antécédents médico-obstétricaux.

3- Eléments de la grossesse actuelle :

a- Age gestationnel :

7 grossesses ont été menées à terme, 2 avaient un âge gestationnel inférieur à 37SA alors qu'une seule patiente avait un terme de grossesse imprécis.

b- Voie d'accouchement :

Chez 5 patientes, soit la moitié des cas étudiés, l'accouchement s'est déroulé par voie basse, dont un seul a nécessité le recours à l'extraction instrumentale. La césarienne était le mode d'accouchement opté pour la moitié restante.

c- Causes de l'HPP :

La première cause retrouvée de l'HPP était une atonie utérine et a été notée chez 7 patientes. Les traumatismes de la filière génitale étaient au 2^{ème} rang avec 5 cas de survenue.

L'hématome rétro-placentaire a été retenu comme cause de l'HPP chez 2 patientes alors que le placenta prævia et la déchirure utérine avaient une égalité d'incidence représentée par 1 cas pour chacun des deux.

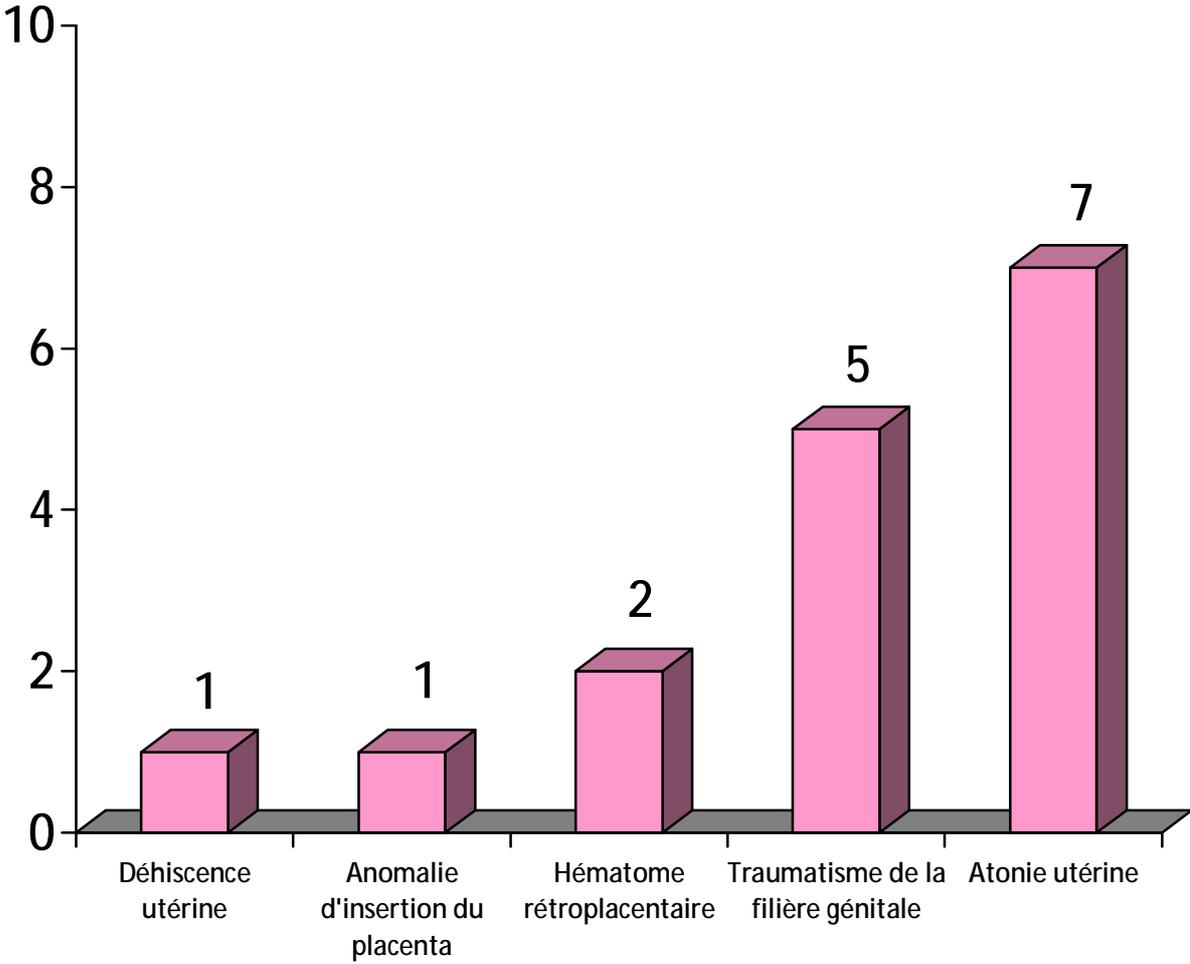


Figure 2 : Les principales causes d'HPP dans notre série d'étude.

d- L'état à l'admission :

Chez 7 de nos patientes, l'accouchement s'est déroulé dans un hôpital périphérique. 5 parmi elles ont été référées chez nous en état de choc hémorragique.

5 patientes étaient admises avec un Glasgow inférieur à 10.

Chez 3 patientes, la tension artérielle était imprenable à l'admission.

La systolique était inférieure à 80mmHg chez 2 patientes tandis que 5 patientes étaient admises avec une tension artérielle systolique égale ou supérieure à 110mmHg y compris les parturientes hypertendues.

Toutes nos patientes se sont présentées avec une pâleur cutanéomuqueuse.

e- Complications obstétricales aiguës :

La complication obstétricale aiguë la plus fréquente était la CIVD en étant présente chez 7 patientes.

3 parturientes ont présenté une pré-éclampsie alors qu'il a été noté un seul cas de Hellp syndrome.

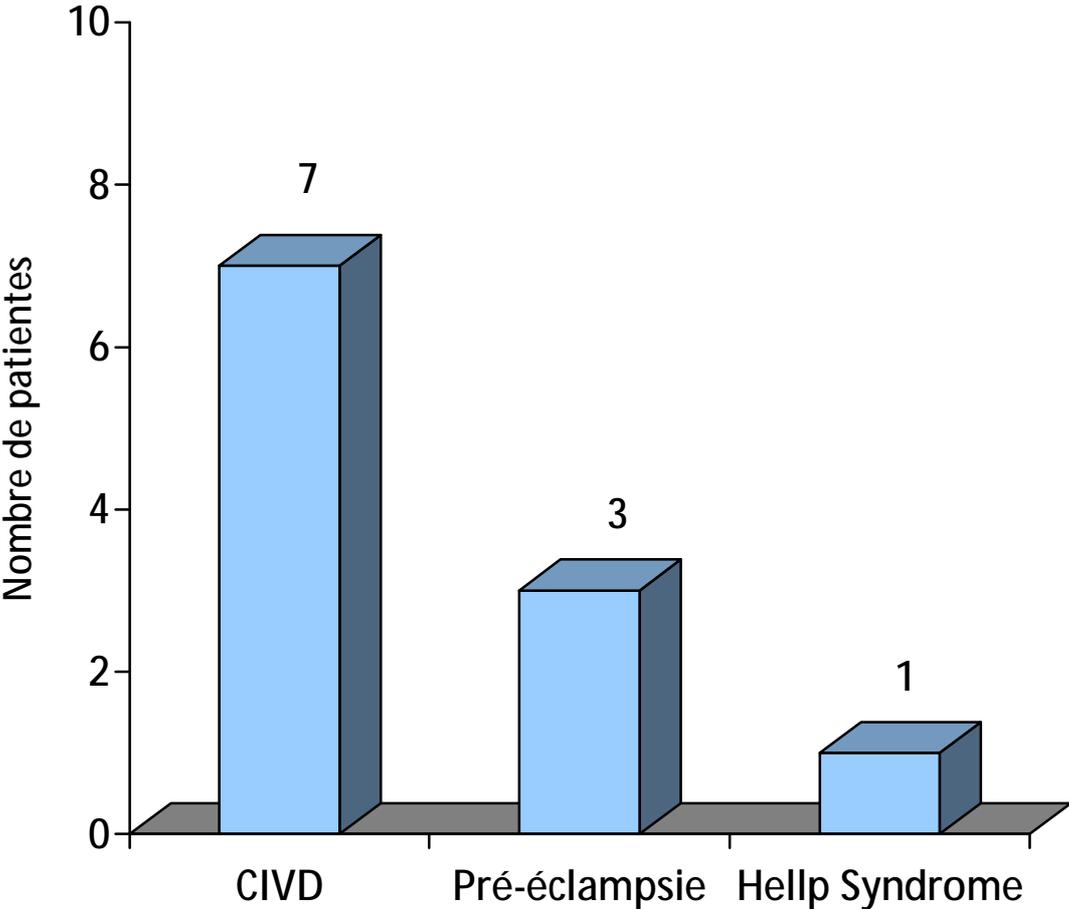


Figure 3 : Complications obstétricales aiguës.

4- Pertes sanguines estimées et paramètres hématologiques avant l'administration du rVIIa : (tableau I)

La valeur médiane des pertes sanguines était estimée à 1,95 l avec des extrêmes allant de 1,5 l à 3 l.

Tableau I : Valeurs médianes des paramètres hématologiques avant administration de rFVIIa.

Paramètres hématologiques	Médiane [m-M], n
Hémoglobine (g/dl)	5,44 [4,2-6,7], 10
Plaquettes (10 ³ /mm ³)	77,1 [23-114], 10
TP (%)	41,6 [16-77], 10
Fibrinogène (g/l)	1,29 [0,36-2,4], 7
TCA	59,8 [38-105], 8

[m-M] : Valeurs extrêmes n : Nombre de patiente.

5- Prise en charge médicamenteuse de l'HPP avant administration du rFVIIa :

L'utilisation d'utérotonique de type ocytocine intraveineuse et intra-murale concernait respectivement 8 et 1 patiente.

L'utilisation de prostaglandine de type Misoprostol était de 6 cas en intra-rectal, 2 cas en sublingual et 2 cas en intra-vaginal.

Par ailleurs, il n'a été noté qu'un seul cas d'administration de l'Ergométrine.

6- Prise en charge anesthésique de l'HPP :

Toutes nos patientes ont nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique après une anesthésie générale.

8 d'entre elles ont nécessité l'administration d'un traitement vasopresseur intraveineux.

7- Administration de solutés de remplissage et de produits sanguins labiles avant administration de rFVIIa : (Tableau II)

Le remplissage vasculaire médian par cristalloïdes était de 3,45 l avec des extrêmes allant de 2 à 10 l.

Tableau II : Valeurs médianes des unités de PSL administrées avant utilisation de rFVIIa.

Concentré de globules rouges (unités) médiane [IQR]	9,5 [3-20]
Aucun	0
< 6	2 patientes
6-10	5 patientes
> 10	3 patientes
Plaquettes (unités) médiane [IQR]	14,6 [6-24]
Aucun	0
< 12	4 patientes
12-18	3 patientes
> 18	3 patientes
Plasma frais congelé (nombre) médiane [IQR]	14,8 [6-29]
Aucun	0
< 12	3 patientes
12-18	5 patientes
> 18	2 patientes
Administration de fibrinogène	1 patiente

8- La dose de Facteur VIIa Recombinant et l'efficacité clinique :

La dose moyenne utilisée de facteur VIIa recombinant était de 83 μ g/kg avec des extrêmes allant de 60 à 100 μ g/kg.

Après une injection unique, une efficacité clinique de réduction des saignements était observée chez 6 patientes tandis que la situation hémorragique était inchangée ou s'aggravait chez 4 patientes.

9 patientes ont reçu une dose unique alors qu'une seule patiente avait reçu une deuxième injection.

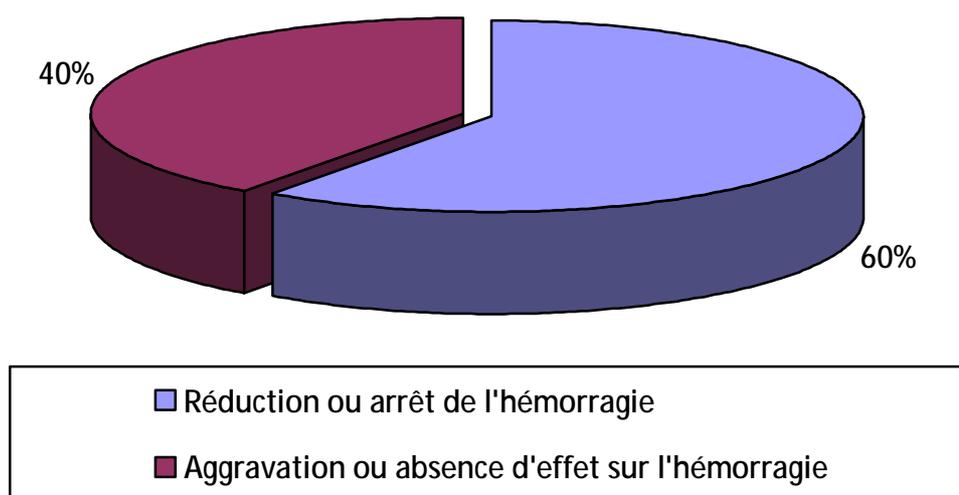


Figure 4 : La réponse clinique au rFVIIa.

9- Interventions hémostatiques avant et après rFVIIa :

Les différentes interventions hémostatiques sont présentées dans le diagramme suivant :

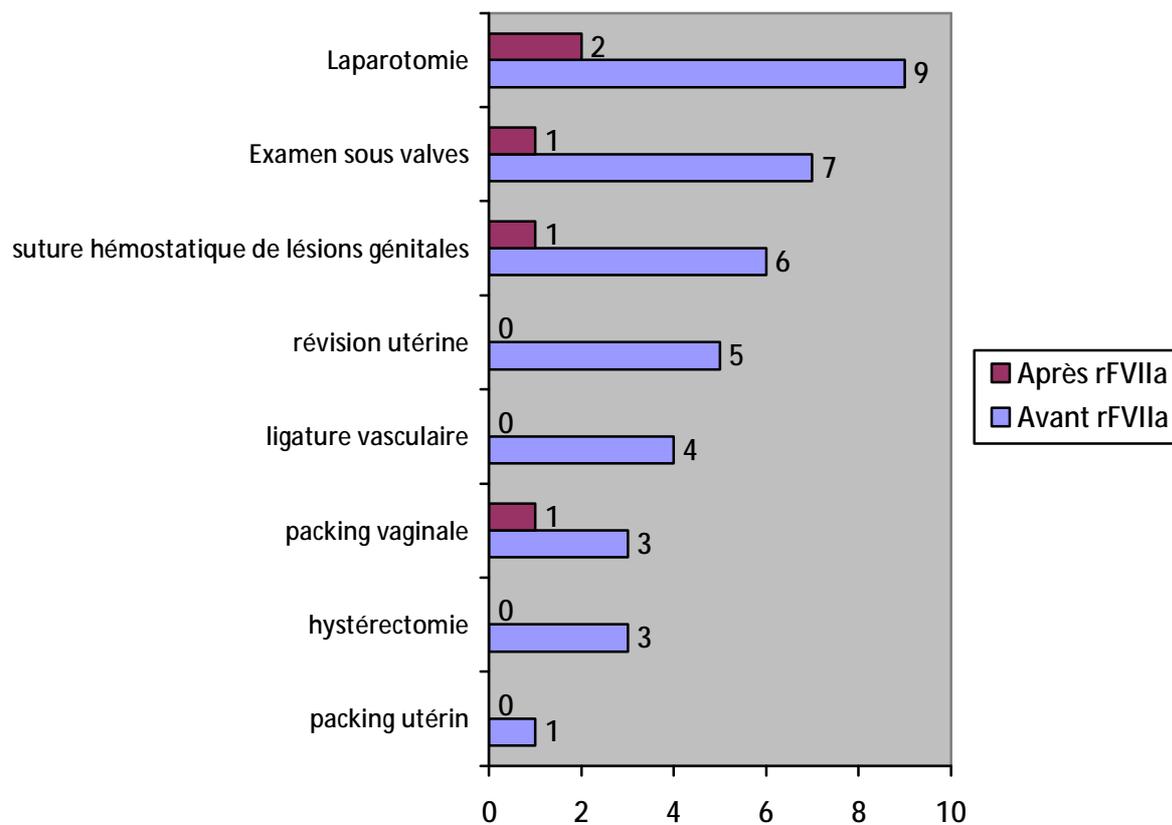


Figure 5 : Interventions hémostatiques.

10- Paramètres hématologiques après l'administration de rFVIIa : (Tableau III)

Pour les 10 patientes qui ont reçu le rFVIIa, 3 patientes ont gardé un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl, chez 6 patientes le taux d'hémoglobine était entre 8 et 10g/dl alors que chez une seule patiente ce taux a dépassé 10g/dl.

Le taux des plaquettes était inférieur à 100000/mm³ chez 4 patientes, était entre 100000 et 200 000/mm³ chez 4 patientes alors qu'un taux maximal de 200 000/mm³ a été noté chez une seule patiente.

L'évolution du bilan d'hémostase a été marquée par la normalisation chez 9 patients

Tableau III: Valeurs médianes des paramètres hématologiques après administration de rFVIIa.

Paramètres hématologiques	Médiane [m-M], n
Hémoglobine (g/dl)	8,46 [6,7-10,5]
Plaquettes (10 ³ /mm ³)	121,3 [55-260]
TP (%)	78,1 [54-100]
Fibrinogène (g/l)	3,81 [1,02-7]
TCA	38,17 [32-51]

11 - Administration de soluté de remplissage et produits sanguins labiles
après l'administration de rFVIIa : (Tableau IV)

Le remplissage vasculaire médian par cristalloïdes était de 2,851 avec des extrêmes allant de 2 à 4 l.

Tableau IV : Valeurs médianes des unités de PSL administrées avant utilisation de rFVIIa.

Concentré de globules rouges (unités) médiane [IQR]	1.8 [0-7]
Aucun	4 patientes
≤ 3	5 patientes
> 3	1 patiente
Plaquettes (unités) médiane [IQR]	2 [5-10]
Aucun	7 patientes
≤ 5	2 patientes
> 5	1 patiente
Plasma frais congelé (nombre) médiane [IQR]	1,7 [4-8]
Aucun	7 patientes
≤ 5	2 patientes
> 5	1 patiente
Administration de fibrinogène	

12- L'évolution :

L'évolution était favorable, sans complication chez 4 patientes.

Cependant, on a noté 5 cas d'insuffisance rénale aigue dont deux ont nécessité le recours à l'hémodialyse, 4 cas de sepsis grave, 1 seul cas d'insuffisance respiratoire aigue nécessitant le recours à la ventilation mécanique.

La CIVD a compliqué 7 de nos cas étudiés tandis qu'il n'a été noté qu'un seul cas de Hellp syndrome.

Concernant les accidents thromboemboliques, il a été noté un cas d'AVC ischémique diagnostiqué à la TDM cérébrale ainsi qu'une suspicion de thrombose de la VCI suspectée sur la TDM abdomino-pelvienne.

L'évolution vers le décès a été notée chez 4 patientes de notre série dont les causes étaient les suivantes :

- § Une défaillance multi-viscérale suite au choc hémorragique;
- § Une Hémorragie cérébrale;
- § Un choc septique ;
- § Un A VC ischémique.

DISCUSSION

I- GENERALITES :

A- MORTALITE MATERNELLE :

La mortalité maternelle demeure un problème d'actualité, faisant référence implicite à la fréquence des décès féminins liés à la grossesse, l'accouchement et ses suites.

Elle revêt une ampleur considérable dans de nombreux pays du monde tandis qu'elle passe inaperçue dans la plupart des pays développés.

Dans ces derniers, elle constitue un indicateur de la qualité des soins en obstétrique ; dans les pays pauvres elle est plutôt un indice du développement social et tout particulièrement de la situation faite aux femmes, l'élaboration de cet indicateur répond à des normes internationales.

Le calcul de la mortalité maternelle suppose la mise en œuvre de méthodes épidémiologiques et statistiques requérant des moyens adéquats et une certaine rigueur scientifique.

Il existe différentes définitions de la mortalité maternelle ; Cependant, Il est souhaitable de se conformer à la définition de l'OMS, bien qu'elle ne soit pas toujours simple à appliquer. Les raisons de ce choix sont doubles : être en mesure de réaliser des comparaisons nationales et internationales ; mettre en évidence les facteurs du système de soins qu'il conviendrait d'améliorer, tout particulièrement en obstétrique et en périnatalogie.

1- Définition de la mortalité maternelle recommandée par l'OMS :

La mort maternelle est « le décès d'une femme survenu au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 jours après sa terminaison, quelle qu'en soit la

durée ou la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivés, mais ni accidentelle, ni fortuite ».

Ø *Les morts maternelles se répartissent en deux groupes :*

- décès par cause obstétricale directe : ce sont ceux qui résultent de complications obstétricales (grossesse, travail et suites de couches), d'interventions, d'omissions, d'un traitement incorrect ou d'un enchaînement d'événements résultant de l'un quelconque des facteurs ci-dessus ;
- décès par cause obstétricale indirecte : ce sont ceux qui résultent d'une maladie préexistante ou d'une affection apparue au cours de la grossesse sans qu'elle soit due à des causes obstétricales directes, mais qui a été aggravée par les effets physiologiques de la grossesse.

2- Les facteurs de risque :

Ils sont bien établis depuis de longues années et demeurent les mêmes malgré des controverses assez régulières sur le poids respectif de chacun.

- *Âge à la maternité et histoire génésique*

L'âge, seulement lorsqu'il dépasse 35 ans, est en lui-même un facteur important, qui augmente la probabilité des complications graves pour la mère, en France et dans tous les pays.

Ce facteur joue indépendamment de la parité (nombre d'accouchements) y compris dans les pays à forte fécondité : une étude l'a démontré au Zimbabwe.

D'après l'étude cas-témoins réalisée en France, un âge supérieur à 35 ans multiplie par trois-quatre le risque relatif et, sous l'hypothèse d'une relation causale entre âge et décès maternel, le risque attribuable au seul facteur âge serait de 22 % dans les conditions actuelles de fécondité.

La grossesse multiple constitue un autre facteur contribuant à mettre en péril le pronostic vital maternel.

- Facteurs culturels et économiques

Ils ont une influence variée selon les populations. Le nombre des grossesses multiplie automatiquement le risque encouru par une femme au cours de son existence reproductive. Ainsi a-t-il été calculé, en zone rurale tanzanienne, que dans les conditions de fécondité de sept enfants par femme, le risque de décès maternel sur la durée de la vie s'élève à 1 sur 25 grossesses, alors qu'il est estimé à 1 sur 3 700 en Amérique du Nord ou en. Or, les facteurs culturels sont déterminants dans les comportements de fécondité puisqu'ils conditionnent le niveau d'instruction des femmes, leurs droits en matière de santé génésique et leur possibilité de pratiquer ou non l'espacement ou l'arrêt des naissances.

Des disparités ont été démontrées entre les femmes migrantes et les autres, entre les Françaises et les non-Européennes sans que l'on ait clairement identifié les facteurs directement responsables du surcroît de mortalité maternelle parmi les migrantes (parité plus élevée, non-fréquentation des services, difficultés linguistiques ou autres).

- Services de santé et qualité des soins obstétricaux

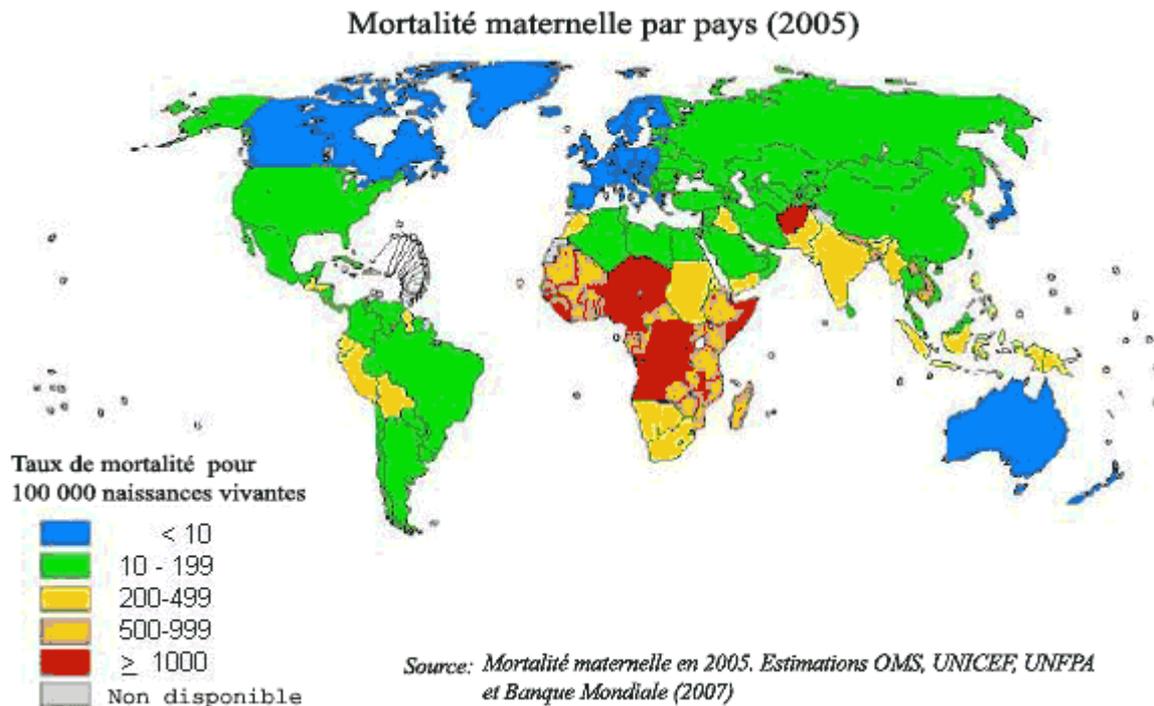
Le rôle de l'offre de soins et de son organisation, qui avait été un peu délaissée, tend à revenir au premier plan actuellement.

Il existe des remèdes qui ont fait leur preuve dans la lutte contre la mortalité maternelle. Ces évidences ont été rappelées maintes fois.

Même dans les pays en développement, lorsque tous les facteurs sont pris en compte, le système de soins intervient en tant que variable ayant son rôle propre ; c'est ce qui a été démontré statistiquement par Kwast à Addis-Abeba, où, après le revenu et le niveau d'instruction, le fait d'avoir bénéficié de consultation prénatale intervient comme déterminant. Une analyse récente menée au Sénégal a mis en évidence le rôle primordial de la qualification du personnel assistant la femme lors de l'accouchement pour détecter les complications obstétricales sévères et prévenir les morts maternelles. L'étude du Surinam relève que : les obstétriciens dans 45% des cas, l'hospitalisation dans 42 %, l'organisation des soins dans 38 % et les soins de santé primaires dans 23 % des cas, sont impliqués dans l'évitabilité du décès (plusieurs raisons possibles) ajoutés aux 58 % de situations où la patiente et la famille sont également responsables.

Tous ces faits expliquent pourquoi la carte du monde de la fréquence des naissances bénéficiant d'une assistance qualifiée au moment de l'accouchement constitue le négatif de la carte de la mortalité maternelle.

La qualité des soins obstétricaux au moment de l'accouchement, plus que la surveillance prénatale, apparaît aujourd'hui être la pièce essentielle du dispositif dans la lutte contre la mortalité maternelle.



En effet, une femme Africaine court un risque de décès maternel de 1 sur 26, comparé à 1 sur 7300 dans les pays développés, c'est-à dire un risque presque 300 fois plus élevé.

Il s'ensuit que pour des millions de femmes, une grossesse est en même temps une cause de joie de pouvoir donner naissance à un nouveau-né mais également une source de peur de quitter la vie avant, durant ou après l'accouchement.

Les dernières estimations indiquent que la mortalité maternelle a causé plus d'un demi-million de décès en 2005 dont 50% en Afrique, 45% en Asie et 99% dans les pays en voie de développement de façon générale.

Au-delà des chiffres alarmants, la mortalité maternelle revêt un aspect social affectant l'individu, la famille et la communauté entière. En effet, souvent, le décès d'une mère peut entraîner le décès de l'enfant et/ou engendrer un orphelinat qui

touche tous les membres de la famille en termes d'affection maternelle et d'organisation.

D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de Santé, près de deux tiers de la dizaine de millions de décès de nourrissons enregistrés chaque année sont dus, en grande partie, au mauvais état de santé de la mère et à son hygiène défectueuse, à des soins inadaptés, à une mauvaise prise en charge de l'accouchement et à l'absence de soins essentiels pour les nouveau-nés.

3- Le cas du Maroc :

Au Maroc, selon l'enquête ENPS 2, le Taux de Mortalité Maternelle (TMM) était estimé à 332 pour la période 1980-1992 et d'après l'enquête ENSME pour la période 1992-1997, le (TMM) était de 228. Enfin, selon EPSF, en 2004, le TMM était estimé à 227 (figure 6).

Il faut noter qu'en absence de registres épidémiologiques fiables permettant de suivre la mortalité maternelle en temps, en espace et dans toute sa causalité, on trouve dans la littérature différents chiffres ; pour la même période, les chiffres 220, 228, 230 sont donnés dans les rapports d'organismes internationaux comme l'OMS, le PNUD, l'UNICEF, la Banque Mondiale et d'autres.

Par ailleurs, avec le concours de l'UNICEF, l'UNFDP, l'OMS et la banque mondiale, les dernières estimations internationales affectent pour le Maroc un TMM de 240 en 2005.

D'après le Rapport Humain Maroc, entre 1991 et 2003, la mortalité maternelle est passée de 332 à 227 décès pour 100 000 naissances vivantes. La baisse a été plus marquée en milieu urbain (de 284 à 187) qu'en milieu rural (de 362 à 267).

Pour atteindre la cible des Objectifs du Millénaire de Développement (OMD), le taux de mortalité maternelle doit tomber à 83 décès pour 100 000 naissances vivantes d'ici 2015 (courbe ci-dessous).

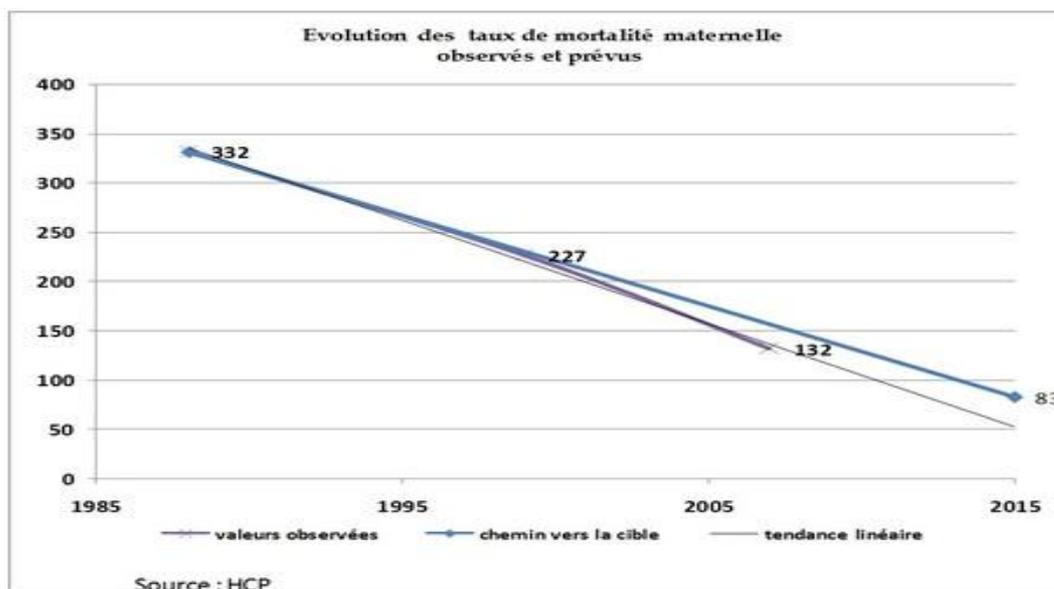


Figure 6

Les taux très importants de mortalité maternelle enregistrés au Maroc, les plus forts d'Afrique du Nord (hors Mauritanie), sont liés au faible recours des femmes aux soins prénataux, à l'accouchement en milieu surveillé et aux soins postnataux, surtout dans les zones rurales enclavées.

D'autres causes sont aussi incriminées, comme les avortements clandestins.

Alors que plus de la moitié des femmes du monde en développement se font examiner au moins 4 fois durant leur grossesse, ce qui est conforme aux recommandations de l'OMS comme minimum requis, au Maroc ; une part élevée n'ont qu'un seul examen prénatal.

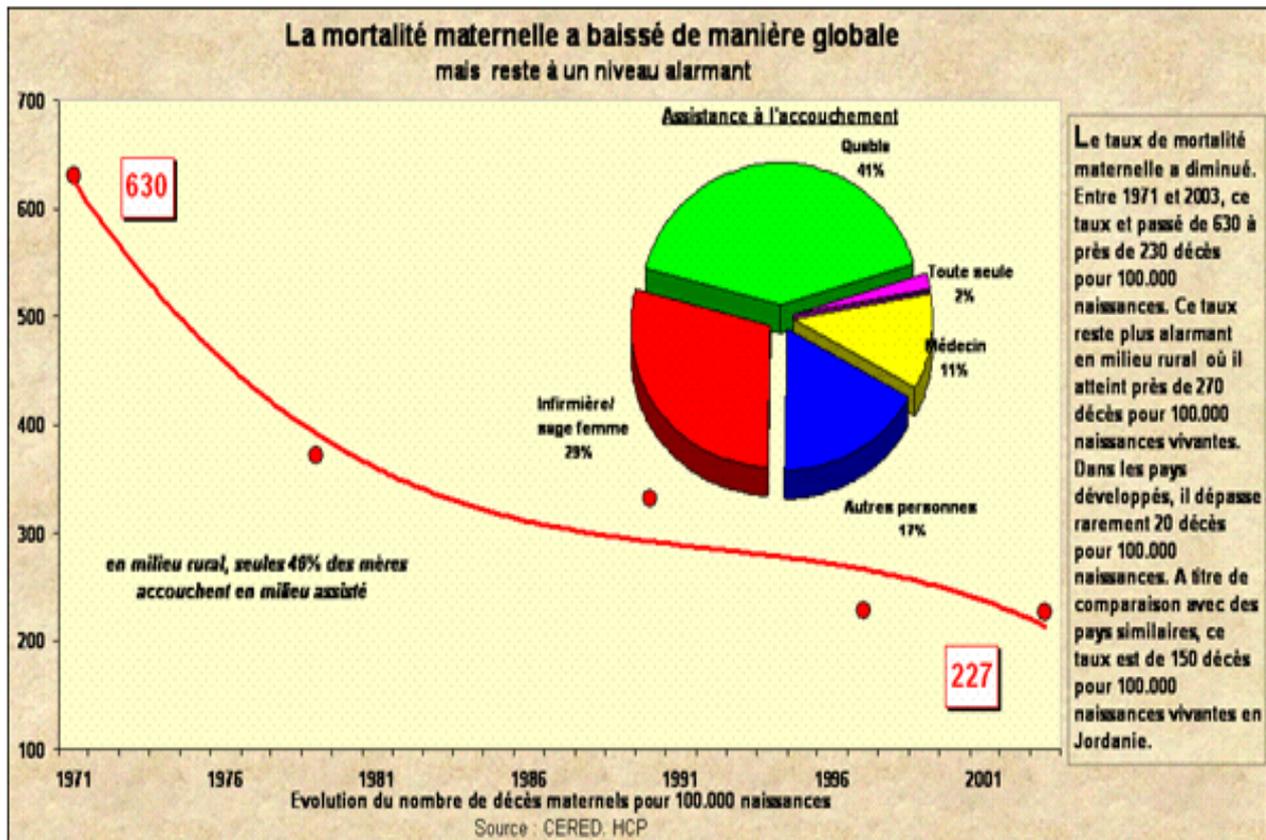


Figure 7

Plus précisément, d'après le dernier rapport de l'Enquête de Population et de Santé Familiale (EPSF) présenté en septembre 2004, 85% des femmes en milieu urbain et 48% des femmes en milieu rural ont eu "un suivi" durant leur grossesse (Figure 7), mais d'après d'autres sources on indique que le suivi peut être juste une seule visite à un agent de santé.

4- Prévention : principes de sécurité à appliquer à toute femme enceinte :

(D'après les recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français) [69]

La majorité des facteurs de risques de survenue d'une hémorragie du post-partum évoqués dans la littérature ont une valeur prédictive relativement faible.

Ainsi, plus de la moitié des HPP surviennent chez des patientes ne présentant aucun facteur de risque particulier.

Si la prévention de la survenue d'une HPP (à son stade initial) semble impossible en l'état actuel des connaissances, la prévention de l'aggravation d'une HPP par la possibilité permanente de mise en œuvre immédiate des mesures adaptées est primordiale.

Une organisation rigoureuse de la disponibilité des soins semble donc essentielle.

✓ *Consultation anténatale d'anesthésie*

La collaboration entre équipe d'anesthésie et équipe obstétricale est primordiale.

Chaque femme enceinte doit bénéficier d'une consultation anténatale d'anesthésie.

Elle permet la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire au moment de l'accouchement.

✓ *Protocole*

Les modalités de prise en charge des HPP devraient être rédigées sous forme d'un protocole en collaboration avec l'équipe anesthésique, adapté aux conditions locales d'exercice et mis à jour régulièrement.

Une procédure simple d'alerte des différents acteurs impliqués dans cette prise en charge doit être établie.

L'ensemble de la prise en charge doit être consignée avec une chronologie précise dans le dossier obstétrical.

✓ *Permanence de la disponibilité des soins*

La disponibilité des médicaments susceptibles d'être utilisés doit être permanente et une procédure de vérification de la disponibilité devrait être mise en place.

Chaque maternité devrait disposer d'un système de garde et astreinte permettant la disponibilité permanente d'un praticien dont les compétences permettent la réalisation d'éventuels gestes d'hémostase.

L'organisation de l'approvisionnement et l'acheminement des PSL doit être clairement établie dans toute maternité, afin de toujours pouvoir obtenir des PSL dans un délai inférieur à 30 minutes.

✓ *Documents transfusionnels*

Toute femme enceinte devrait disposer à l'entrée en salle de naissance de deux déterminations du groupe sanguin ABO RHI (D) et du phénotype RH 1 et KEL 1 valides ainsi que du résultat de RAI (recherche d'agglutinines irrégulières) de moins de 1 mois (dans le cas contraire, ces examens doivent être réalisés dans les plus brefs délais). En cas de césarienne ou de situation à haut risque hémorragique, il est recommandé de disposer de RAI de moins de 3 jours (accord professionnel).

✓ *Dépistage de l'anémie*

Il permet de mettre en place une supplémentation en fer et en folates ; ce traitement vise à améliorer le taux d'hémoglobine (Grade A) dans le but de diminuer

le taux de transfusion (grade C). La transfusion autologue ne présenterait un intérêt qu'en cas de phénotype érythrocytaire rare ou d'allo-immunisation complexe (grade C).

✓ *Prévention au moment de l'accouchement*

Une prise en charge active de la délivrance est primordiale.

Elle nécessite une surveillance permanente, et au moment du décollement placentaire, une traction contrôlée du cordon associée à une contre-pression sus-pubienne.

Un massage de l'utérus est effectué après expulsion en cas d'hypotonie (grade A). Cette attitude peut être appelée « délivrance contrôlée ».

Un examen systématique du placenta est effectué. S'il est incomplet (suspicion de rétention de cotylédons ou de membranes), une révision utérine est réalisée (accord professionnel).

Une injection prophylactique de 5 à 10 UI d'ocytocine est effectuée au moment du dégagement de l'épaule antérieure ou après la délivrance (voie intraveineuse directe lente ou intramusculaire) (grade B).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve d'une éventuelle supériorité de la pratique systématique de la délivrance dite « dirigée » par injection systématique de Syntocinon® à toutes les parturientes par rapport à la pratique de la délivrance dite « contrôlée » pour la prévention de la survenue d'une HPP.

Une délivrance artificielle doit être réalisée lorsque le placenta n'est pas expulsé dans un délai de 30 minutes.

En cas de césarienne, il est recommandé d'effectuer une délivrance dirigée plutôt qu'une délivrance manuelle (grade B).

B- LES DIFFERENTES HEMORRAGIES EN OBSTETRIQUE :

1- Hémorragies du début de la grossesse :

La rupture d'une grossesse ectopique peut être à l'origine d'une hémorragie grave.

Le dépistage et la prise en charge précoce des grossesses extra-utérines permettent de diminuer ce risque.

Leur prise en charge chirurgicale ou médicamenteuse est aujourd'hui bien codifiée :

- Les formes de diagnostic précoce, à un stade précédant la rupture hémorragique de la grossesse ectopique, peuvent bénéficier d'une prise en charge médicamenteuse par injection de méthotrexate, ou d'une chirurgie coelioscopique conservatrice.
- En cas de rupture entraînant un hémopéritoine et potentiellement un état de choc, une salpingectomie doit être réalisée en urgence.

La prise en charge de grossesses ectopiques sur cicatrice utérine ou de grossesses cornuales reste plus complexe.

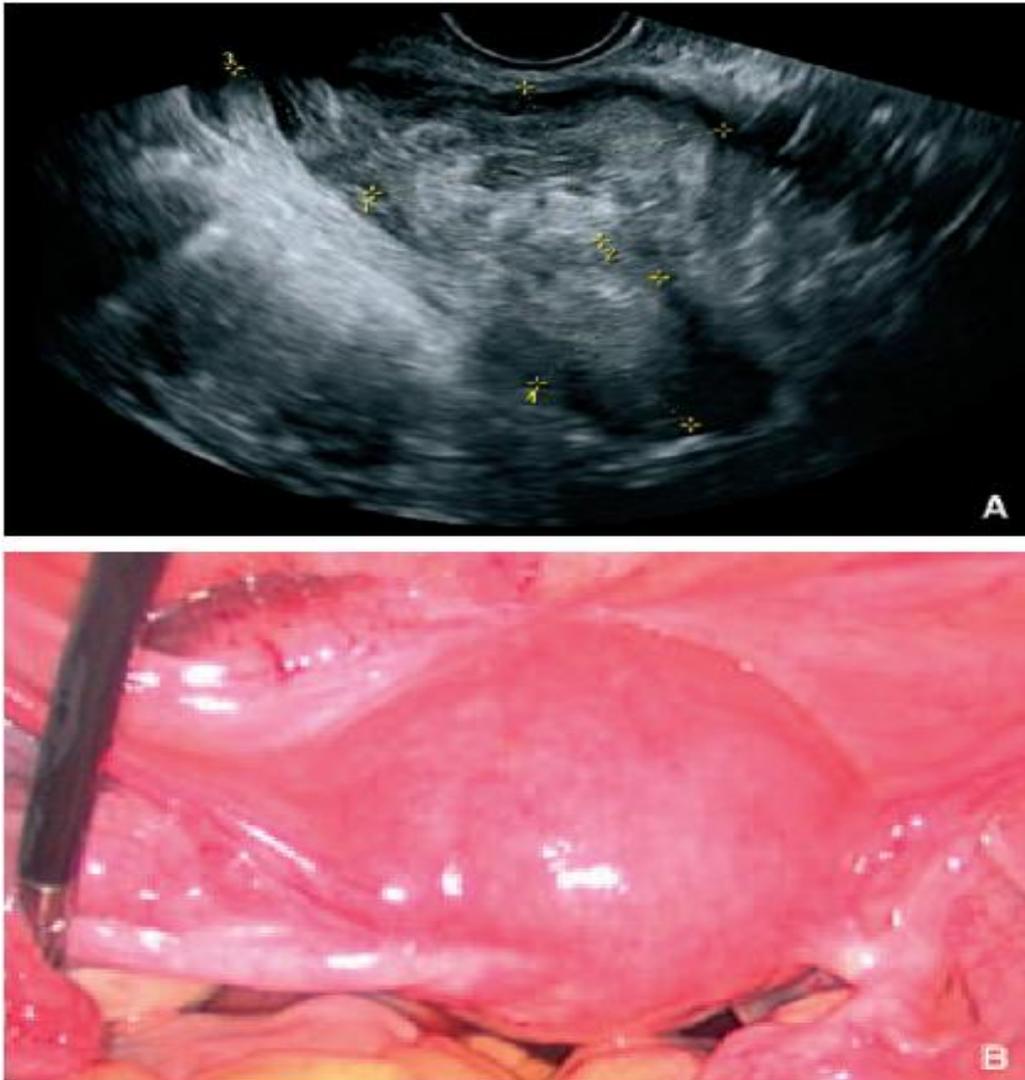


Figure 8 : Aspect échographique (A) et percoelioscopique (B) d'une grossesse sur cicatrice utérine.

- § La prise en charge d'une hémorragie sur grossesse cornuale est chirurgicale, consistant en la résection de la corne gravide; ce geste est réalisable par coelioscopie pour des opérateurs entraînés.
- § La prise en charge chirurgicale des grossesses sur cicatrice de césarienne est techniquement complexe, du fait des rapports avec les éléments urinaires (vessie et uretères).
- § Une embolisation des artères utérines est alors la méthode conservatrice de choix lorsqu'elle est techniquement réalisable.

N.B. :

Le nombre de grossesses ectopiques sur cicatrice utérine est actuellement en augmentation, en rapport avec un plus grand nombre d'utérus cicatriciels.

2- Hémorragies de fin de grossesse :

Deux étiologies principales sont à envisager : le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré et l'hémorragie sur placenta prævia. La rupture utérine hémorragique et l'embolie amniotique sont des complications plus rares qui ne sont pas développées dans ce chapitre.

ü *Décollement prématuré d'un placenta normalement inséré*

Son incidence est estimée entre 0,1 et 2,2 % dans la population générale ; elle augmente en cas de contexte de pré éclampsie.

Le décollement associe un tableau de métrorragies, une hypertonie ou une contracture utérine, un rythme cardiaque fœtal anormal ou une mort fœtale in utero.

Dans le passé, les retards à l'évacuation pouvaient aboutir à un infarctissement massif de l'utérus (utérus de Couvelaire).

Lorsque le fœtus est encore vivant, une extraction par césarienne doit être réalisée sans délai.

En cas de mort fœtale in utero et si l'état maternel est stable, un déclenchement dans le but d'obtenir une évacuation utérine par voie basse doit être débuté.

Le misoprostol (Cytotec®) est utilisé par la majorité des centres dans cette indication.

Le délai d'efficacité acceptable dépend directement de l'état maternel.

ü *Placenta prævia*

Il est défini comme une insertion anormalement basse sur le segment inférieur entraînant des métrorragies en cours de grossesse. Une distance mesurée échographiquement inférieure à 5 cm par rapport à l'orifice interne du col est retenue par la plupart des auteurs.

Le tableau est en général celui d'une hémorragie de sang rouge, dans un contexte de contractions utérines.

La gestion obstétricale est à adapter avant tout à l'importance de l'hémorragie. Si celle-ci met en jeu le pronostic vital, il faut assurer une évacuation utérine la plus rapide possible. Dans le cas contraire, l'attitude pratique dépend du terme : tocolyse active pour le fœtus pré terme lorsque le saignement n'entraîne pas de retentissement hémodynamique ; rupture artificielle des membranes (lorsqu'elles sont accessibles) et déclenchement du travail pour le fœtus à terme .

C- HEMORRAGIES DU POST-PARTUM :

1- Définition :

Le flux sanguin utérin au cours d'une grossesse à terme est de l'ordre de 900ml/min.

Immédiatement après la délivrance placentaire, le myomètre se contracte permettant une occlusion vasculaire locale.

Ainsi, les pertes sanguines dues à l'accouchement sont limitées.

Historiquement, on considère qu'un volume de saignement de l'ordre de 300-500ml pour un accouchement par voie basse ou de l'ordre de 500-1000ml pour un accouchement par césarienne est dit "physiologique". Le retentissement de ces pertes est limité par une augmentation du volume sanguin maternel, de l'ordre de 40-50% au cours de la grossesse, permettant une meilleure tolérance de cette hémorragie physiologique lors de l'accouchement [122].

Une perte sanguine supérieure à 500 ml dans les 24 premières heures suivant l'accouchement définit l'hémorragie de la délivrance (HD) qui reste la principale cause de mortalité maternelle évitable [28]. Elle est considérée comme majeure si le saignement dépasse 1000 ml [48- 33].

Actuellement, la définition la plus communément admise est clinique ;

Le CNGOF fait la distinction entre les hémorragies du post-partum répondant aux mesures obstétricales initiales, les hémorragies du post-partum sévères requérant la mise en route d'une prostaglandine, ex : sulprostone (Nalador®), et les hémorragies du post-partum graves nécessitant le recours à une technique invasive d'hémostase (chirurgie ou embolisation artérielle).

L'incidence des hémorragies du post-partum graves est estimée à environ 1 pour 1 000 naissances.

2- Physiopathologie :

Plusieurs événements physiologiques sont mis en évidence en fin de grossesse afin d'expliquer les causes d'hémorragie survenant durant cette période ;

Ø Caractéristiques de l'hémostase au cours du troisième trimestre de la grossesse

L'organisme maternel se prépare à l'hémorragie physiologique de l'accouchement et tend vers une hypercoagulabilité (tableau V) [25].

Tableau V : les variations de taux des facteurs de coagulation au cours de la grossesse.

Paramètres	Semaines de grossesse			Post-partum	
	11-15	26-30	36-40	1 semaine	8 semaines
Fibrinogène (g/l)	3,6 (2,6-5,2)	3,8 (2,6-5,4)	4,4 (2,9-6,2)	4,6	2,6
Facteur VIII (%)	122 (53-283)	188 (67-528)	212 (75-570)	213	86
VWF (%)	133 (56-313)	210 (80-492)	376 (133-1064)	351	93
Facteur VII (%)	111 (60-206)	158 (75-332)	171 (87-336)	104	94
Facteur X (%)	103 (62-169)	126 (74-203)	127 (72-208)	101	91
Facteur V (%)	93 (46-188)	82 (34-195)	85 (39-184)	98	80
Facteur II (%)	125 (70-224)	120 (73-214)	115 (68-194)	110	106

Au cours de la grossesse, tous les facteurs de la coagulation sont augmentés, sauf les facteurs XI et XIII.

Le taux de fibrinogène s'élève par augmentation de la synthèse à partir du deuxième trimestre pour atteindre à terme environ 4 à 6 g/L. Le taux se normalise 4 semaines après l'accouchement.

Les taux de facteur VIII et de facteur Von Willebrand s'accroissent par augmentation de la production endothéliale ou placentaire.

Les inhibiteurs comme l'antithrombine III sont stables ou chutent faiblement. La protéine C augmente d'environ 30% à partir du deuxième trimestre. La protéine S diminue et atteint son niveau le plus bas à partir du deuxième trimestre (tableau VI). Tous ces facteurs se normalisent quelques jours à 1 semaine après l'accouchement.

Tableau VI : L'évolution des paramètres de la coagulation au cours de la grossesse.

Paramètres	Semaines de grossesse		
	11-15 SA	26-30 SA	36-40 SA
Plaquettes (G/l)	106-358	101 - 331	91 - 317
Facteur XI (%)	93 \pm 23	77 \pm 18	56 \pm 14
Protéine S activité (%)	62 - 112	43 - 70	34 - 60

Pour les plaquettes, certains mentionnent une légère thrombocytopénie, dont la fréquence est évaluée aux environs de 8%. Cette thrombopénie se corrige le plus souvent après l'accouchement. Les fonctions plaquettaires ne sont pas modifiées.

L'activation tissulaire du plasminogène augmente, son inhibiteur spécifique augmente et un inhibiteur synthétisé par le placenta, le PAI2 (plasminogen activator inhibitor 2), apparaît.

Ce déséquilibre «physiologique» aboutit à une élévation progressive de marqueurs d'activation de la coagulation comme les D-dimères dont les valeurs moyennes, appréciées par technique Elisa (enzyme-linked immuno sorbent assay), sont de 362 ± 157 ng/ml au premier trimestre, puis de 509 ± 238 ng/ml au deuxième trimestre pour atteindre 953 ± 262 ng/ml au dernier trimestre de la grossesse [7].

Ø Physiologie de la délivrance normale

La délivrance est l'expulsion du placenta et des membranes par les voies génitales. Elle évolue en trois phases : le décollement du placenta, son expulsion et l'hémostase.

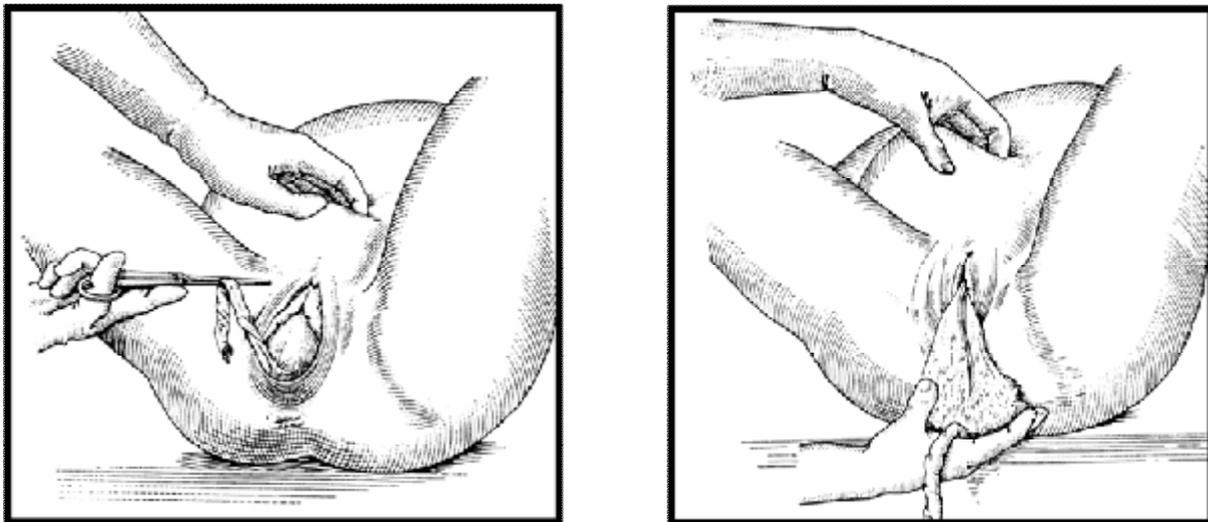


Figure 9

Ø Décollement du placenta

Cette phase dépend de la rétraction utérine qui prépare le décollement et de la contraction utérine qui le provoque. La rétraction utérine est un phénomène passif pendant lequel le volume de l'utérus diminue après l'expulsion du fœtus, avec parallèlement augmentation de l'épaisseur de ses parois.

Il en résulte un enchatonnement physiologique du placenta. Dix à quinze minutes après l'accouchement, les contractions utérines augmentent d'intensité et clivent la caduque.

Ø Expulsion du placenta

Sous l'action des contractions utérines puis du fait de son propre poids, le placenta tombe dans le segment inférieur de l'utérus qui se déplisse, soulevant alors le corps utérin.

Ø Hémostase



Figure 10 : l'hémostase au cours de la délivrance.

L'hémostase au cours de la délivrance est essentiellement assurée par la rétraction utérine.

Au niveau de la zone d'insertion du placenta en particulier, les vaisseaux maternels sont enserrés par des fibres musculaires du myomètre, et collabées par leur contraction, ce qui réalise un véritable garrot physiologique (« ligature vivante de Pinard »).

La compression des artères spiralées limite donc l'hémorragie intra-utérine, tandis que la compression des sinus veineux s'oppose à l'intrusion de liquide amniotique, de débris tissulaires, d'air et de substances thromboplastiques dans la circulation maternelle.

Le bon déroulement de cette rétraction utérine n'est possible qu'après évacuation complète de l'utérus.

C'est ce mécanisme, et non le processus de coagulation, qui assure l'hémostase rapide après l'accouchement, à telle enseigne que, si le risque hémorragique est important, les ocytociques, en renforçant la contraction utérine, permettent de réduire la perte de sang à moins de 150 ml (délivrance « dirigée » ou « assistée »).

Ø Critères d'une délivrance normale

Au total, la délivrance normale doit répondre aux impératifs suivants : vacuité utérine totale, dynamique utérine normale, coagulation efficace et placenta normalement inséré et non adhérent.

3- Les facteurs de risque :

Différents facteurs de risque de l'HPP ont été identifiés sans qu'ils ne permettent de sélectionner avec une sensibilité ou une spécificité suffisante les patientes devant faire l'objet de mesures préventives avant l'accouchement [69]:

√ *Les facteurs de risque repérables avant l'accouchement :*

L'âge de la mère, son origine ethnique, son statut marital, son niveau social et d'éducation, l'absence de suivi de grossesse, la multiparité, la pré-éclampsie et les antécédents personnels d'HPP. La présence d'un anesthésiste-réanimateur sur place apparaît comme un facteur organisationnel essentiel [23].

√ *Les facteurs de risque au cours du travail :*

La durée du travail, l'utilisation d'ocytociques, le délai de la délivrance par rapport à l'accouchement, la rétention placentaire, la délivrance artificielle, la réalisation d'une césarienne, l'existence d'une anomalie d'insertion placentaire [146].

Plus récemment, des facteurs de risque biologiques de survenue d'HPP ont été mis en évidence comme les déficits en facteur Von Willebrand, en facteur XI de la coagulation ou en CD42-plaquettaires [33] ainsi que des facteurs biologiques de gravité des HPP comme la décroissance rapide du fibrinogène [32].

L'objectif de l'identification de ces facteurs de risque est celui de diminuer l'incidence de la morbidité et la mortalité de cette pathologie, en permettant de déclencher au plus vite les mesures de prise en charge optimale.

4- Etiologies :

Il existe plusieurs étiologies d'hémorragies du post-partum, relevant chacune d'une prise en charge obstétricale spécifique.

Ces étiologies peuvent être associées, rendant capital un diagnostic précis et complet. Elles sont classiquement réparties en pathologies de la délivrance, lésions de la filière génitale, anomalies de l'insertion placentaire et pathologies de l'hémostase:

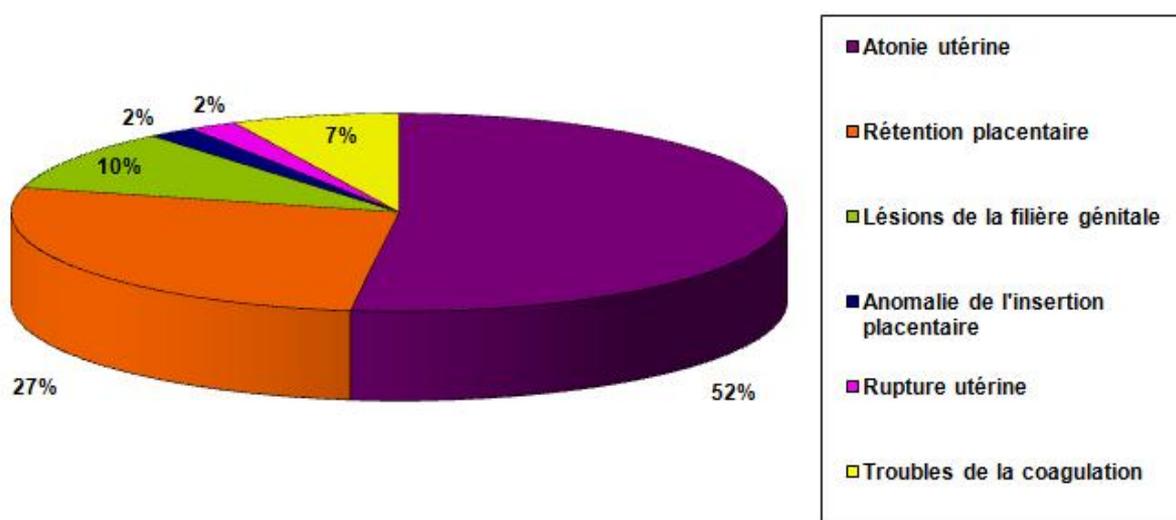


Figure 11 : Les principales causes de l'hémorragie de la délivrance.

a- Pathologies de la délivrance, atonie utérine :

Le saignement peut débuter avant (hémorragie dite « du premier temps ») ou après la délivrance complète ou partielle du placenta (hémorragie dite « du deuxième temps »).

Sa physiopathologie n'est pas totalement appréhendée. Une prédisposition pourrait exister, certaines patientes récidivant à chaque grossesse. Un mécanisme d'épuisement utérin ou de désensibilisation des récepteurs à l'ocytocine est

fréquemment évoqué, ce qui fait critiquer par certains l'utilisation importante d'ocytociques pendant le travail.

Les facteurs favorisants semblent être la surdistension utérine (grossesse multiple, hydramnios, macrosomie fœtale), un travail long ou au contraire trop rapide, une anomalie de la contractilité utérine (multiparité, fibrome utérin, chorioamniotite, malformation utérine) et certains médicaments (salbutamol, dérivés nitrés, anticalciques, halogénés), bien que les valeurs prédictives soient très faible. La rétention placentaire (même partielle ou ne concernant qu'une rétention de membranes) peut être la cause d'une atonie sévère, justifiant la réalisation systématique d'une révision utérine en cas d'hémorragie du post-partum débutante. Enfin, l'atonie peut entrer dans le cadre d'anomalies d'insertion placentaires que sont les placentas prævia et accreta.

b- Placenta prævia :

Il s'agit d'une insertion anormalement basse du placenta sur le segment inférieur de l'utérus. Dans certains cas, il recouvre le col (placenta recouvrant) et empêche tout accouchement par voie basse. Il peut être à l'origine d'un saignement pré-partum, à l'occasion d'un décollement placentaire spontané ou associé à des contractions, mais aussi en post-partum où il peut être à l'origine d'une hémorragie par atonie utérine, le segment inférieur de l'utérus ayant de faibles capacités contractiles.

c- Lésions de la filière génitale :

Elles sont souvent sous-estimées en cas d'hémorragie après naissance par manœuvres instrumentales (forceps en particulier).

Elles peuvent siéger à tous les niveaux, de l'utérus au périnée. Elles peuvent concerner tous les niveaux de la filière génitale : rupture utérine, thrombus vaginal, déchirures du col, déchirures vaginales, vulvaires et périnéales.

La rupture utérine se voit surtout en cas d'accouchement par voie basse sur utérus cicatriciel.

Pendant le travail, sa forme typique associe des anomalies brutales du rythme cardiaque fœtal et une douleur abdominale maternelle correspondant à la déchirure et à l'hémopéritoine. L'analgésie péridurale a longtemps été contre-indiquée en cas d'utérus cicatriciel de peur de masquer les signes de rupture. Ce n'est plus le cas, l'utérus cicatriciel en étant même devenu une bonne indication, du fait du risque plus élevé de passage au bloc opératoire. L'hémorragie n'étant pas toujours extériorisée, la rupture utérine doit être recherchée en cas d'instabilité hémodynamique non expliquée par les pertes objectivées.

Les déchirures du col de l'utérus peuvent survenir lors d'efforts expulsifs ou de manœuvre instrumentale sur un col incomplètement dilaté. Les déchirures vaginales, vulvaires et périnéales doivent être suturées rapidement.

Le thrombus vaginal, ou hématome para vaginal, est souvent non extériorisé lorsque la muqueuse vaginale est intacte. Il constitue une hémorragie interne pouvant être massive, fusant en rétro péritonéal. Les signes révélateurs peuvent être une douleur intense à la levée de la péridurale (hématome sous tension), un hématome des grandes lèvres, une hypotension, voire un état d'agitation non expliqué.

d- Placenta accreta – increta – percreta :

Le placenta accreta se définit comme une adhérence anormale du placenta au myomètre.

Il est la conséquence d'un défaut d'implantation et de décidualisation de la caduque basale.

L'absence localisée ou diffuse de cette caduque basale s'interposant habituellement entre les villosités choriales et le myomètre caractérise le placenta accreta.

Toute tentative de clivage forcé entre placenta et myomètre en cas de placenta accreta provoque le plus souvent une hémorragie massive lors de la délivrance mettant en jeu le pronostic vital maternel.

L'incidence du placenta accreta ne cesse d'augmenter ces dernières années avec un taux variant de 1/500 à 1/2 500 selon les séries, augmentation apparemment corrélée à l'augmentation croissante du taux d'utérus cicatriciels.

D'ailleurs, tous les phénomènes susceptibles d'endommager la muqueuse utérine sont considérés comme facteurs de risque de placenta accreta : césarienne, myomectomie, traitement chirurgical d'une perforation ou d'une malformation utérine, curetage.

Les modalités de prise en charge ne sont pas, à ce jour, totalement consensuelles et opposent deux attitudes thérapeutiques :

§ L'attitude extirpative : une tentative de délivrance forcée est effectuée. Cette attitude engendre dans la plupart des cas une hémorragie immédiate et massive, et le recours à l'hystérectomie d'hémostase est alors souvent la seule solution.

Cependant, elle compromet par ailleurs définitivement la fertilité ultérieure chez la patiente.

La Figure 12 est une photographie de pièce anatomique d'hystérectomie montrant l'envahissement de la paroi de l'utérus par le placenta percreta ;

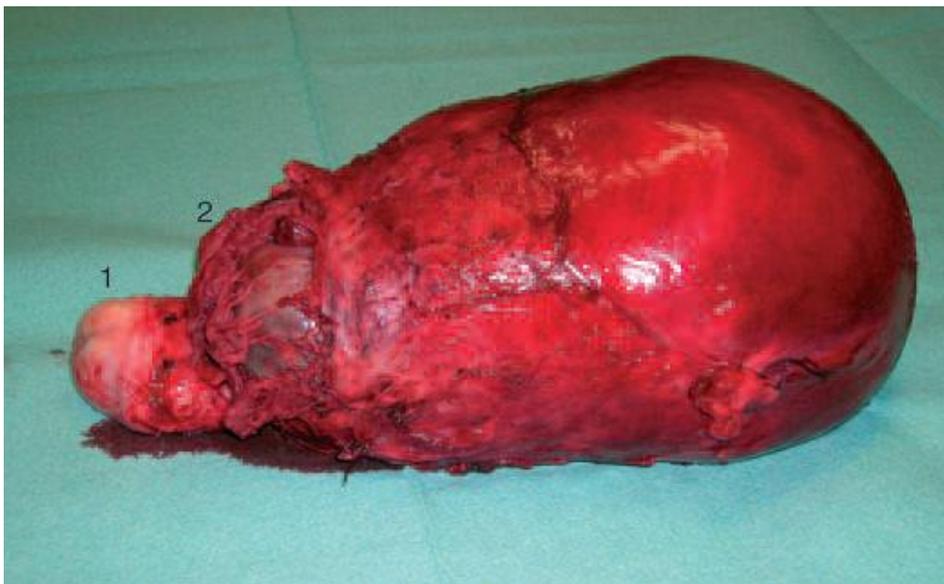


Figure 12

§ l'attitude conservatrice [37]: la prise en charge conservatrice des placentas accreta consistant à laisser le placenta en place au moment de la délivrance a été décrite par l'équipe obstétricale de la maternité Port-Royal à Paris. Les résultats des études déjà réalisées nous amènent à privilégier cette attitude.

Outre la préservation de l'utérus, cette prise en charge présente avant tout un intérêt réanimatoire de par la diminution très significative du nombre de culots globulaires et de plasma frais congelé transfusés.

e- Troubles constitutionnels ou acquis de l'hémostase :

Les modifications de l'hémostase pendant la grossesse sont très importantes, associant un état d'hypercoagulabilité acquise à un état inflammatoire. L'hypercoagulabilité est liée à une augmentation du taux des facteurs de coagulation pro coagulants d'une part, et à une diminution de l'activité fibrinolytique et du taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation d'autre part.

Les troubles constitutionnels peuvent concerner l'hémostase primaire (thrombopénie, thrombopathies, thrombasthénie, maladie de von Willebrand) ou l'hémostase secondaire (déficits en facteurs) et indiquer des thérapeutiques spécifiques.

Les troubles acquis peuvent essentiellement être médicamenteux (héparinothérapie préventive ou curative pendant la grossesse) ou liés à une pathologie obstétricale.

Certaines situations, comme la rétention de fœtus mort, l'hématome rétro placentaire, la pré éclampsie, *l'haemolysis elevated liver enzyme low platelet count* (HELLP) syndrome, l'embolie amniotique, peuvent générer de véritables fibrinolyse aiguës ou coagulations intra vasculaires disséminées (CIVD).

Enfin, toute hémorragie grave du post-partum peut se compliquer d'une coagulopathie secondaire, mélange de dilution et d'activation.

Il faut se souvenir que les troubles de l'hémostase sont bien plus fréquemment la conséquence de la spoliation sanguine liée à l'hémorragie que l'étiologie du syndrome hémorragique.

Ainsi lors d'une hémorragie obstétricale, la présence de troubles de l'hémostase doit plutôt être considérée comme un facteur de gravité associé et ne doit pas empêcher la recherche d'une autre étiologie primaire de cette hémorragie.

5- Diagnostic et évaluation de la gravité :

La précocité du diagnostic est un élément essentiel de la prise en charge.

Elle passe par une surveillance régulière en salle de naissance pendant les 2 heures qui suivent l'accouchement : globe utérin, pertes sanguines, fréquence cardiaque et tension artérielle. Une quantification des pertes peut être facilitée par la mise en place d'un sac de recueil (figure 13) gradué dès le dégagement foetal (l'efficacité de cette mesure dans la prise en charge reste à établir).



Figure 13 : Sac de recueil.

En post-partum, si l'hémorragie immédiatement extériorisée et d'emblée massive est le plus souvent détectée, un certain nombre de situations peut aboutir à une sous-estimation de la gravité.

Un saignement distillant peut passer inaperçu et être parfaitement toléré par une femme jeune dont le bloc sympathique lié à la péridurale est en train de se lever.

Le saignement peut ne pas être extériorisé en particulier en cas d'hématome para vaginal (ou thrombus vaginal) ou d'hémo-péritoine. Un utérus atone et distendu peut contenir plusieurs litres de sang non extériorisés, surtout au décours d'une césarienne sans épreuve de travail préalable car le col est fermé.

⊖ La surveillance des parturientes, dans les minutes suivant la naissance, est donc un point capital qui fait parfois défaut.

En effet ; les soins prodigués au nouveau-né peuvent monopoliser l'attention alors qu'une simple épisiotomie ou qu'une déchirure cervico-vaginale passée inaperçue peuvent être responsables d'une hémorragie importante, débutant avant même la délivrance [69].

Le monitoring de la pression artérielle (PA) et de la fréquence cardiaque, parfois suspendu au moment de l'accouchement, doit être repris dès l'expulsion. Ces paramètres peuvent cependant être trompeurs ; Un saignement peu important mais brutal, concomitant d'un bloc sympathique, peut générer un collapsus impressionnant.

Inversement, un saignement progressif peut être bien toléré chez une patiente sans anesthésie locorégionale ou dont le bloc sympathique est en cours de disparition.

En revanche, une hypotension artérielle persistante, malgré le remplissage, ou récidivante, doit toujours faire rechercher une hypo volémie.

Toute augmentation de la fréquence cardiaque > 100 bpm doit faire suspecter une hémorragie importante.

Les diagnostics différentiels (embolie pulmonaire, décompensation d'une cardiopathie, accident d'anesthésie locorégionale, embolie amniotique) sont bien sûr évoqués mais l'hémorragie occulte doit être traquée.

Sur le plan biologique, l'American Society of Obstetricians définit la gravité de l'hémorragie du post-partum par une chute de plus de 10 % de l'hématocrite, ce qui correspond à 3 g/100 ml d'hémoglobine environ [135].

Cependant, si cet indice à 48 heures est assez fiable, en situation aiguë, il dépend beaucoup de l'intensité du remplissage. Néanmoins, toute maternité doit pouvoir disposer en urgence d'une mesure du taux d'hémoglobine et de la coagulation par un laboratoire et ce 24 heures sur 24.

Ceci sous-entend, s'il n'en existe pas dans l'enceinte de l'établissement, qu'une organisation soit prévue pour l'acheminement des prélèvements et la récupération des résultats qui doivent être disponibles en moins de 1 heure.

En attendant, la disponibilité d'appareils de mesure de l'hémoglobine capillaire (type HemoCue®) est indispensable en salle de travail. Les résultats sont assez fiables à condition de multiplier les prélèvements et d'en respecter les règles (prélèvement capillaire). L'existence d'anomalies de la coagulation est toujours un signe de gravité, qu'elles soient la cause ou la conséquence de l'hémorragie.

Enfin, la réponse aux traitements hémostatiques entrepris est un critère important d'appréciation de la gravité.

6- Prise en charge :

a- Prise en charge multidisciplinaire immédiate :

Tous les intervenants potentiels doivent être prévenus sans délai (obstétriciens, anesthésistes-réanimateur, sages-femmes, infirmiers).

La rapidité et l'adaptation de la prise en charge à l'importance de l'hémorragie sont deux éléments primordiaux :

Il est conseillé d'effectuer un relevé spécifique des pertes sanguines quantitatives ainsi qu'un relevé chronologique.

Dès 2001, il a été montré que la présence sur place d'un anesthésiste-réanimateur lors d'une HPP réduisait de manière significative l'indice de morbi-mortalité chez les parturientes [23].

Le médecin anesthésiste assure la mise en condition minimale de la patiente : mise en place de monitoring (pouls, PA, SpO₂), voie d'abord veineuse fonctionnelle, remplissage par cristalloïdes dans un premier temps, vérification de la carte de groupe (et RAI < 3 j).

b- Identifier la cause du saignement, assurer la vacuité utérine :

Les causes les plus fréquentes de saignement sont l'atonie utérine, la rétention placentaire et les plaies cervicovaginales.

Les gestes obstétricaux à réaliser immédiatement consistent à s'assurer de la vacuité utérine (accord professionnel) :

- réaliser une délivrance artificielle si la délivrance n'a pas eu lieu ;
- réaliser une révision utérine systématique même si la délivrance semble complète ;
- assurer un massage de l'utérus s'il est hypotonique, vessie vide.

La réalisation prolongée de gestes endo-utérins doit être associée à l'administration d'une antibioprophylaxie à large spectre.

L'examen de la filière génitale sous valves doit être systématique en cas d'hémorragie du post-partum après naissance par voie basse, surtout en cas de manoeuvre d'extraction.

L'examen de la filière doit être exhaustif, et réalisé dans des conditions techniques optimales : une aide et une analgésie adaptée sont souvent nécessaires.

Les plaies de la filière ou du col peuvent être à l'origine de pertes sanguines importantes et rapides.

Les sutures chirurgicales nécessaires doivent être effectuées le plus rapidement possible.

c- Administration d'ocytociques de façon systématique :

L'ocytocine est préconisée de première intention en cas de survenue d'une hémorragie du post-partum.

Le Syntocinon® est un analogue de synthèse de l'ocytocine, disponible sous forme d'ampoules de 5 UI.

L'administration de 5 à 10 UI en intraveineuse lente suivie d'une perfusion continue (en raison d'une demi-vie courte d'environ 15 min) est systématique, lors de tout accouchement, après la délivrance du placenta, car le taux plasmatique spontané d'ocytocine est très variable d'une patiente à l'autre [14, 36, 162].

Il est déconseillé de dépasser 60 à 80 UI/24 h en raison d'un risque d'hyponatrémie.

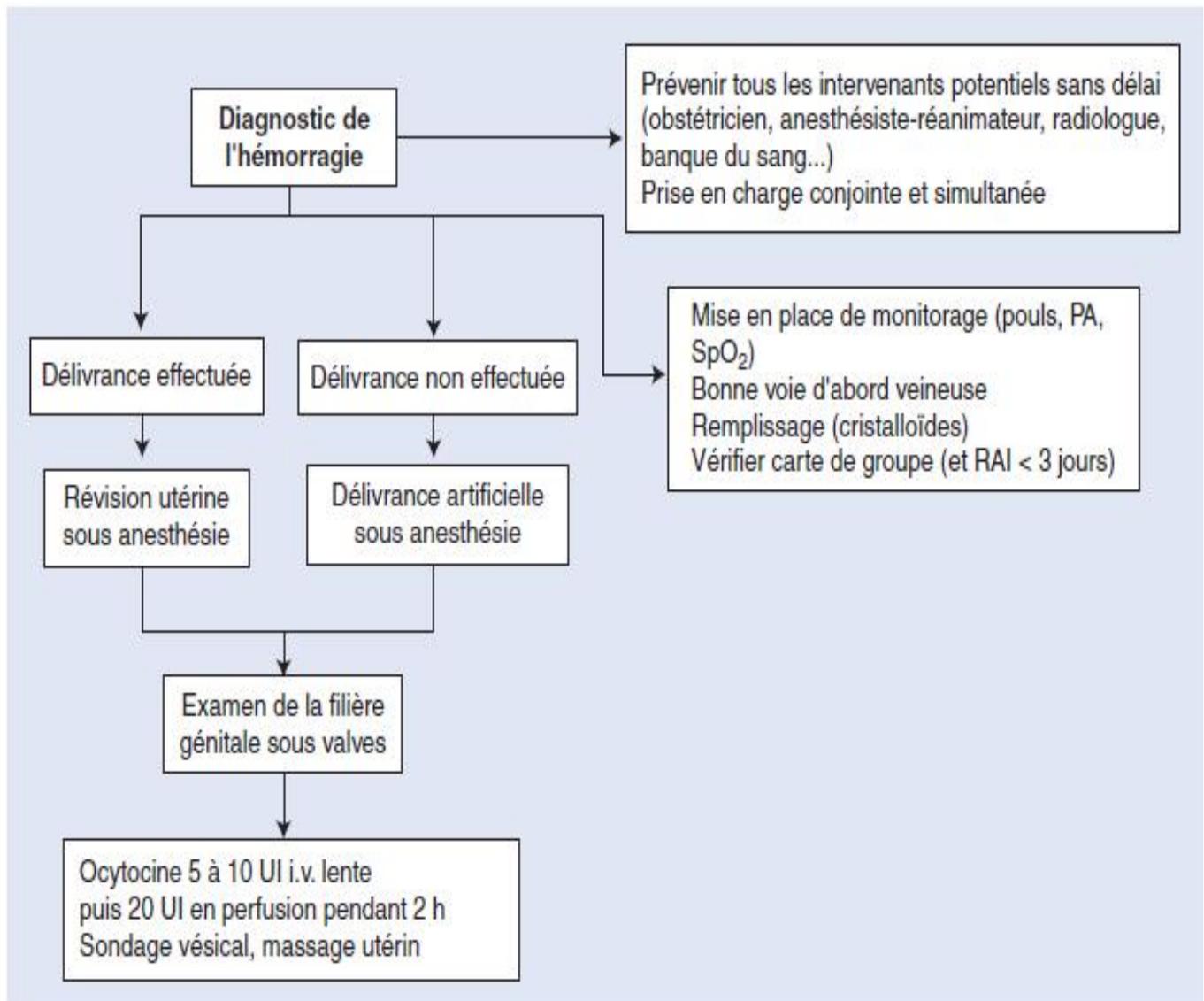
L'ocytocine est un puissant vasodilatateur qui peut être source d'hypotension artérielle si la volémie est insuffisante et/ou en cas d'injection en intraveineuse directe rapide.

L'injection sur voie périphérique doit être la règle.

Les bolus peuvent provoquer des douleurs transitoires au point de perfusion.

Les prostaglandines ne sont pas recommandées en première intention dans le traitement de l'hémorragie du post-partum.

En résumé ; voici un arbre décisionnel montrant les modalités de prise en charge initiale immédiate d'une hémorragie du post-partum :



d- Traitement pharmacologique de l'atonie utérine par sulprostone

(Nalador®) :

L'atonie utérine peut survenir d'emblée et être la cause de l'hémorragie du post-partum ou venir compliquer secondairement une hémorragie d'une autre étiologie, en particulier une lésion de la filière génitale initialement négligée. Elle est quasi constante dans les formes graves.

Les différents traitements pharmacologiques de l'atonie ne se conçoivent qu'associés aux gestes obstétricaux destinés à assurer la vacuité et l'intégrité utérines ainsi que la réparation d'éventuelles déchirures cervico-vaginales.

Les prostaglandines (PG) sont de puissants utéro-toniques, synergiques de l'ocytocine.

Synthétisées par la cyclo-oxygénase à partir de l'acide arachidonique, elles sont produites dans de nombreux organes et ont une activité apocrine.

Les utéro-toniques sont les PGE2 et PGF2.

Jamais en première intention. L'administration se fait exclusivement par voie intraveineuse stricte par seringue auto-pousseuse sous surveillance scopique. C'est le traitement de référence des hémorragies par atonie utérine résistant à l'ocytocine après 20 minutes de traitement. Le protocole le plus utilisé : 500µg en 60 minutes et 500 µg en 12 heures (maximum trois ampoules/24 heures) [36-44-74-84].

Plusieurs cas d'ischémies myocardiques aiguës sévères ont été observés avec retentissement hémodynamique et/ou trouble du rythme, ce qui justifie la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) ainsi que la surveillance régulière de la troponine Ic pendant la phase aiguë chez les patientes à risque coronarien.

e- Pourquoi ne pas utiliser le misoprostol et le maléate de méthylergométrine ?

ü Prostaglandine E1 (misoprostol, Cytotec®)

Elle est proposée en intra rectal (3 à 5 comprimés) dans le traitement de l'atonie utérine.

Le misoprostol a un certain nombre d'avantages théoriques par rapport au sulprostone.

Tout d'abord, les effets secondaires cardiovasculaires du Nalador® et du Méthergin® n'ont pas été rapportés avec ce produit.

De plus, son administration en intra rectal est simple, sans recours à une perfusion continue.

Cependant, la variabilité des résultats publiés et une pharmacocinétique moins prévisible par cette voie lui font préférer le sulprostone.

Enfin, pour certains, l'administration de misoprostol, en faisant retarder l'introduction du sulprostone est une perte de temps et de chance. Son utilisation n'est donc pas recommandée en France [68].

ü Maléate de méthylergométrine (Méthergin®)

C'est un dérivé de l'ergot de seigle.

Vasoconstricteur, la gravité de ses effets secondaires (nécrose myocardique) et son mode d'administration peu maniable ont conduit à son abandon.

f- Prise en charge de l'HPP qui s'aggrave :

La réanimation symptomatique doit être menée parallèlement à la prise en charge obstétricale [137].

Une deuxième voie veineuse fonctionnelle doit être mise en place, et le monitoring tensionnel doit être renforcé.

Les premiers bilans doivent être prélevés : numération-formule sanguine (NFS)-plaquettes, taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA), fibrinogène.

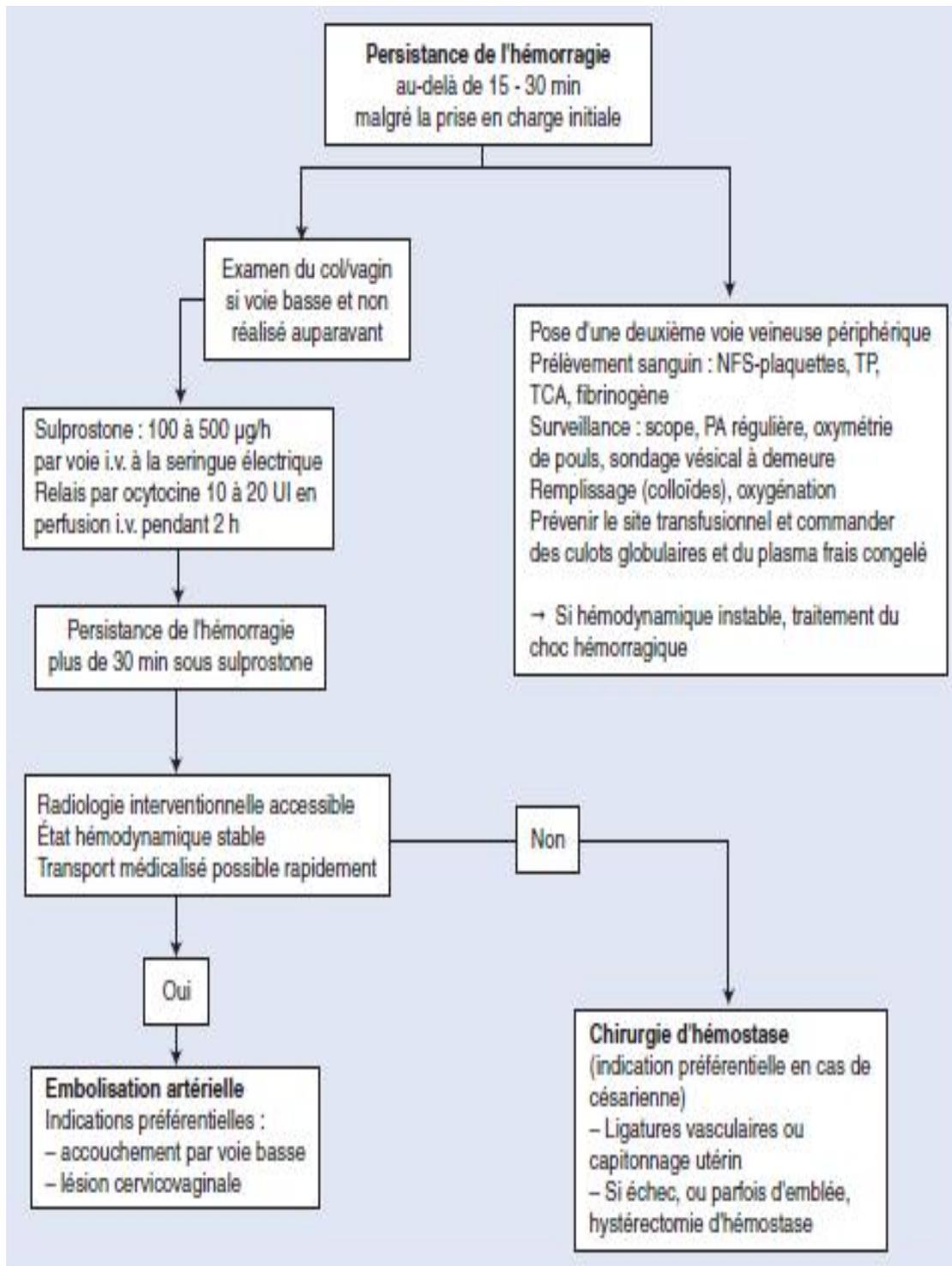
Une oxymétrie de pouls et un sondage vésical à demeure doivent être mis en place. Les colloïdes sont à ce stade privilégiés pour le remplissage.

Le site transfusionnel doit être averti de la situation et des culots globulaires et du plasma frais congelé doivent être commandés.

L'équipe obstétricale doit s'attacher à réévaluer toutes les causes possibles de saignement : vacuité utérine et lésions de la filière génitale.

En cas d'échec de la perfusion de sulprostone ou d'état hémodynamique instable, une prise en charge invasive chirurgicale ou par radiologie interventionnelle doit être envisagée sans délai.

Cet arbre décisionnel résume la prise en charge d'une hémorragie du post-partum qui persiste au-delà de 15 à 30 minutes :



f-1- Pec de réanimation :

✓ *Utilisation des vasopresseurs*

Parallèlement sur le plan anesthésie-réanimation, un traitement vasopresseur peut être utilisé. L'intérêt de ces agents dans le traitement du choc hémorragique est discuté [106]. En effet, l'utilisation de médicaments vasoconstricteurs chez des patientes dont l'adaptation physiologique à l'hypovolémie est la vasoconstriction ne semble pas logique. La réactivité vasculaire en réponse à l'hypovolémie est un phénomène qui s'épuise, justifiant l'utilisation des vasopresseurs quand l'hémorragie se prolonge. Les vasopresseurs peuvent aussi être utiles pour limiter le remplissage vasculaire en attente d'une transfusion. Idéalement l'utilisation des agents vasopresseurs ne doit être envisagée qu'avec un remplissage adéquat [21].

L'éphédrine est le vasoconstricteur utilisé de première intention en salle de travail [76]. Il s'administre par bolus de 3 à 9 mg sur une voie périphérique. Son action s'épuise en même temps que les réserves catécholaminergiques de la patiente. Quand l'éphédrine n'est plus efficace et que le collapsus persiste, on peut utiliser la phényléphrine et, dans les cas sévères, la noradrénaline sera administrée en continu à la seringue électrique sur une voie centrale. Le débit de perfusion sera adapté à la pression artérielle (0,5 à 1 mg/h) [137].

✓ *Remplissage vasculaire*

En plus du traitement vasopresseurs, il faut poursuivre le remplissage vasculaire selon les modalités précisés auparavant dans la mise en condition initiale. Cependant, un remplissage excessif sans contrôle de l'hémorragie expose à une majoration des pertes sanguines, des besoins transfusionnels et de la mortalité [21-95-135].

✓ *L'utilisation de produits sanguins labiles*

Les hémorragies majeures nécessitent une transfusion et l'HPP n'échappe pas à cette règle de base.

La tendance de ces toutes dernières années est d'être encore plus incisif dans les hémorragies majeures et cette majoration transfusionnelle devrait s'appliquer aux HPP sévères [113]. Les RPC de décembre 2004 avaient déjà développé ce point.

L'augmentation du métabolisme en rapport avec la grossesse et/ou le péripartum pourrait expliquer une moins bonne tolérance à l'anémie que celle pouvant exister chez une femme non enceinte. Le taux d'hémoglobine ciblé doit aussi être plus élevé dans ces circonstances (au dessus de 8 g/dl), non seulement pour améliorer le transport de l'oxygène mais aussi pour optimiser globalement le processus hémostatique [89].

Par ailleurs, des études très récentes dans les hémorragies massives (non obstétricales) suggèrent que la mortalité et la morbidité sont réduites quand la transfusion est initiée plus tôt et lorsqu'un ratio de PFC:CG de 1:1 est utilisé d'emblée, plutôt que le ratio classique plus faible de 0,5:1 antérieurement recommandé [70-90].

On peut donc être conduit à initier l'apport de PFC sans attendre le premier résultat du bilan d'hémostase, si la gravité de la situation clinique paraît l'exiger.

Un apport complémentaire spécifique de fibrinogène est recommandé si l'apport de PFC ne permet pas à lui seul de maintenir le taux de fibrinogène au dessus de 1g/l.

Vue l'importance de la transfusion, elle doit être schématisée et bénéfique :

- Le maintien d'un taux d'hémoglobine entre 7 et 10g/dl, lorsque l'hémorragie n'est pas encore contrôlée, justifie la transfusion de concentrés de globules rouges idéalement iso-groupes, iso-rhésus, déleucocytés et phénotypés (1 CGR augmentant l'Hb de 1g/dl environ).

- La présence de critères cliniques et/ou biologiques de coagulation intravasculaire disséminée justifie l'administration de plasma frais congelé (dose de 30 ml/kg) [35], pour le maintien d'un TP à plus de 40%.
- L'administration de fibrinogène est à envisager dès qu'il est inférieur à 1g/l de même que la transfusion de concentrés plaquettaires lorsque ces derniers sont inférieurs à 30 g/l. Cela souligne l'importance de bilans biologiques répétés car la décroissance de certains facteurs reflète la gravité de la situation comme pour le fibrinogène [32] et la nécessité d'anticiper la commande des produits sanguins labiles.

f-2- Pec anesthésique :

L'anesthésiste-réanimateur doit veiller à la mise en place de bonnes conditions pour la réalisation des gestes diagnostiques et thérapeutiques obstétricaux décrits précédemment (délivrance artificielle, révision utérine, inspection de la filière génitale sous valves) :

- Si le saignement est faible et que l'état hémodynamique est stable (au cours de la pec initiale des HPP), titration d'anesthésiques locaux dans le cathéter de péridural ou réalisation d'une rachianesthésie avec faibles doses d'anesthésiques locaux associées ou non à des morphiniques liposolubles.
- Si le saignement est important ou que l'état hémodynamique est instable, réalisation d'une anesthésie générale en séquence d'induction rapide afin de s'affranchir du bloc sympathique dû à l'anesthésie locorégionale, d'éventuels troubles de l'hémostase latents et d'assurer une protection des voies aériennes supérieures par une intubation oro-trachéale.

f-3- Pec obstétricale :

▼ *L'embolisation sélective des artères pelviennes* :

L'embolisation fait partie de l'arsenal thérapeutique récent développé dans la prise en charge des hémorragies du post-partum. Elle est utilisée en pratique courante en occident.

Le principe de l'embolisation d'hémostase est d'induire une diminution de la pression de perfusion d'un site hémorragique en oblitérant certains axes artériels sans créer d'ischémie.

De faite de l'organisation anatomique pelvienne et la richesse de son réseau artériel qui assure des possibilités de vascularisation collatérale plus au moins grandes, les embolisations pelviennes donnent des résultats relativement bonnes et tolérables [45-162].

Il s'agit d'un traitement conservateur moins invasif que les traitements chirurgicaux qui consiste à injecter (en utilisant un cathéter avec prise de clichés angiographiques) [133], dans l'artère responsable de l'hémorragie, un produit embolisant (essentiellement des gélamines). Cet agent étant résorbable, la revascularisation est faite dans les jours qui suivent [116].

Si les conditions requises sont réunies (hémodynamique stable, proximité du plateau technique, possibilité de transfert rapide), l'embolisation artérielle est recommandée encas de :

- Atonie utérine résistant aux utérotoniques, en particulier après un accouchement par voie basse,
- Hémorragie d'origine cervico-utérine (placenta recouvrant),
- Thrombus vaginal,

- Déchirure cervico-vaginale déjà suturée ou non accessible.

L'embolisation artérielle n'est pas contre-indiquée par l'existence d'une coagulopathie, elle peut également être discutée en cas d'hémorragie persistante après des ligatures artérielles (sélectives ou proximales) ou une hystérectomie [69].

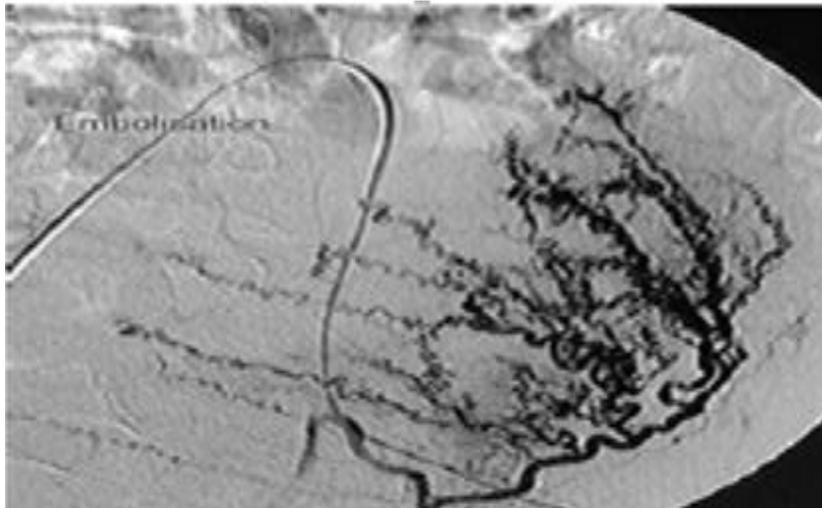


Figure 14 : Artère utérine gauche avant embolisation : aspect d'atonie utérine classique. Noter l'absence d'extravasation de produit de contraste.

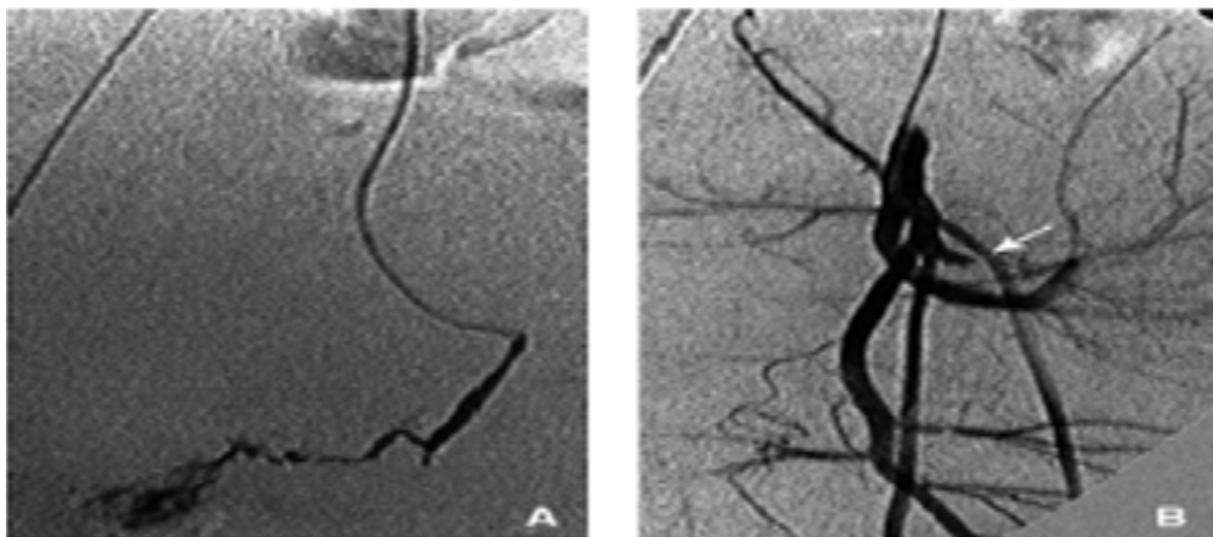


Figure 15 : Plaie d'une branche cervicovaginale gauche. Aspect pré- (A) et postembolisation (B).

✓ *Techniques de compressions et de cloisonnements utérins*

Le principe de ces techniques est d'assurer une hémostase utérine en comprimant le myomètre par des sutures transfixiantes.

La procédure est habituellement précédée par une compression bi-manuelle de l'utérus permettant de tester l'efficacité de la compression myométriale sur l'arrêt des saignements.

Ø Plicature de B-Lynch :

La première technique de compression myométriale a été décrite par B-Lynch en 1997 sur une série de cinq patientes présentant une hémorragie sévère du post-partum [119-144].

Elle consiste à passer un fil en bretelle autour du fond utérin comme l'illustre la figure ci-dessous.

Les points d'entrée et de sortie sont ainsi noués en avant sur le segment inférieur.

Cette technique présente un taux de succès rapporté dans la littérature proche de 95 %.

Les auteurs retiennent l'atonie utérine comme indication princeps, les causes d'échecs rapportés étant la présence d'un placenta percreta, la survenue d'une CIVD ou une erreur technique.

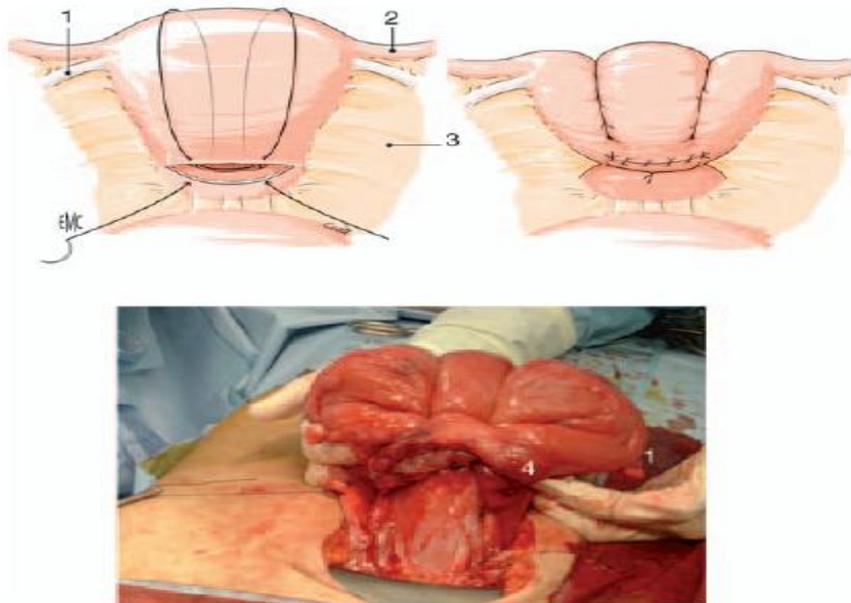


Figure 16 : Technique de plicature utérine selon B-Lynch (schéma et vue chirurgicale).

1. Ligament rond ; 2. trompe ; 3. ligament large ; 4. hystérotomie.

Ø Capitonnage multipoint :

Une compression par cloisonnement des deux faces utérines a été proposée. La technique décrite par Cho consiste à réaliser à l'aiguille droite un capitonnage en carré du myomètre [34, 77].

Plusieurs sutures multipoints en cadre sont effectuées, adossant ainsi la face antérieure de l'utérus contre sa face postérieure en prenant soin d'éviter la portion interstitielle des trompes.



Figure 17 : Technique de capitonnage utérin par points transfixiants selon Cho.

✓ *Ligatures vasculaires :*

L'effet hémostatique d'une ligature vasculaire est efficace lorsque celle-ci est distale ou proche de la brèche vasculaire. Une ligature sera efficace si un caillot se forme et persiste d'où l'obligation d'associer à la ligature la correction des troubles de l'hémostase.

Ø Ligature bilatérale des artères hypogastriques :

Les premiers cas de ligature des artères hypogastriques ont été décrits dès les années 1960 [46, 96].

Il s'agit donc de la plus ancienne technique chirurgicale pratiquée dans le cadre du traitement conservateur des hémorragies graves du post-partum.

On vérifie à la fin de la procédure les pulsations de l'artère iliaque externe. Le même geste est réalisé de l'autre côté [143, 144].

Certains auteurs ont proposé d'associer une ligature bilatérale des ligaments lombo-ovariens et des ligaments ronds afin d'optimiser les chances de succès. Le taux de succès est très variable dans la littérature, variant de 42 à 93% [40].

Les causes utérines (atonie, placenta accreta) sont une source importante d'échecs.

Il s'agit d'un geste techniquement difficile qui peut se compliquer de :

Plaie veineuse, ligature des uretères, ligature de l'artère iliaque externe, lésions nerveuses périphériques [147].

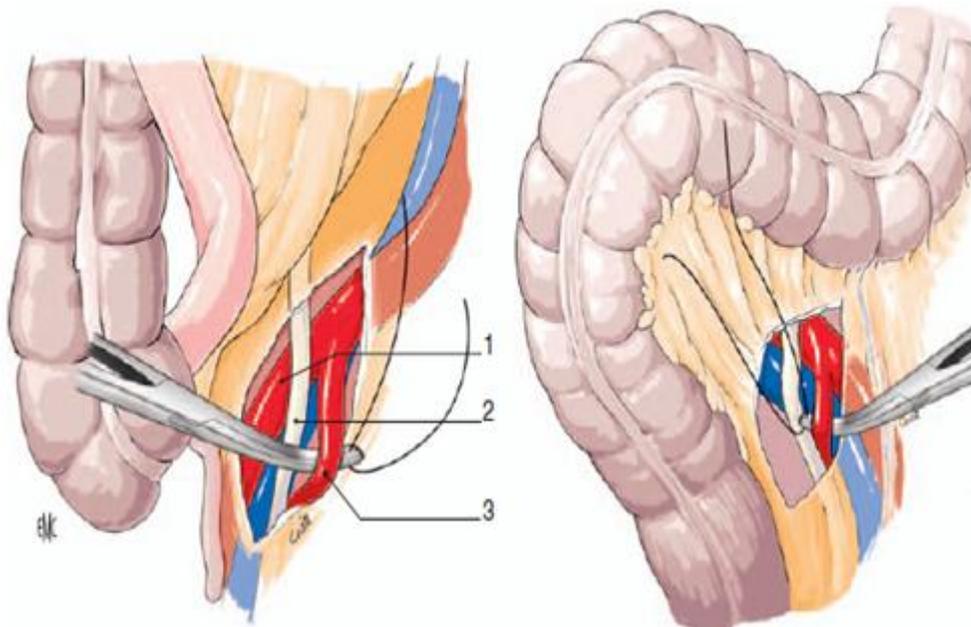


Figure 18 : Ligature des artères hypogastriques.

1. artère iliaque externe ; 2. uretère ; 3. artère iliaque interne.

Ø Ligature bilatérale des artères utérines :

Les premiers cas de ligature bilatérale des artères utérines ont été décrits par O'Leary en 1966 [121].

Il s'agit d'une procédure facile et rapide à réaliser.

Cette ligature prend en masse la branche ascendante de l'artère utérine en s'appuyant sur le myomètre.

La même ligature est ensuite réalisée du côté opposé.

Cette technique de ligature a aussi été décrite en utilisant la voie vaginale [144].

Le taux de succès rapporté varie de 80 à 96 % des cas.

Les échecs ont été rapportés en cas d'anomalies d'insertion placentaire et de CIVD grave.

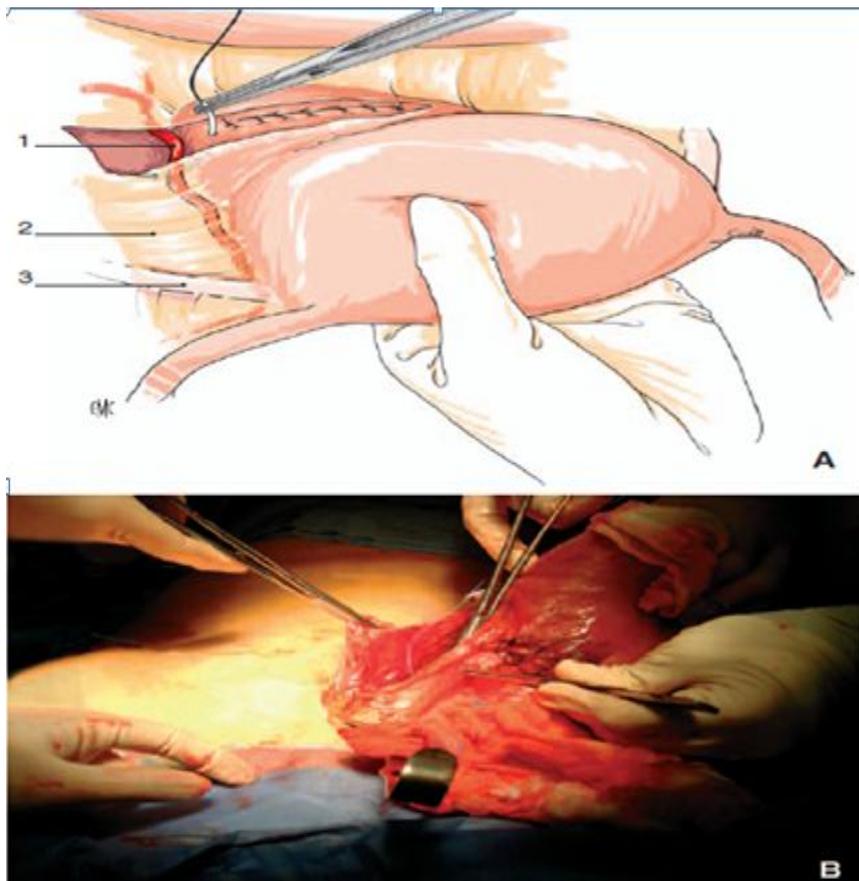


Figure 19 : Ligature des artères utérines selon O'Leary : *schéma (A) et vue chirurgicale (B)*. 1. Artère utérine ; 2. ligament large ; 3. ligament rond.

Ø Triple ligature de Tsurulnikov :

Tsurulnikov a proposé en 1979 de compléter la ligature des vaisseaux utérins par une ligature des artères ovaro-utérines et des artères du ligament rond [121].

La triple ligature est effectuée de la même manière du côté opposé.

Le taux de succès rapporté par l'auteur est de 100 % sur une série de 24 patientes.

L'atonie utérine semble être la principale indication.

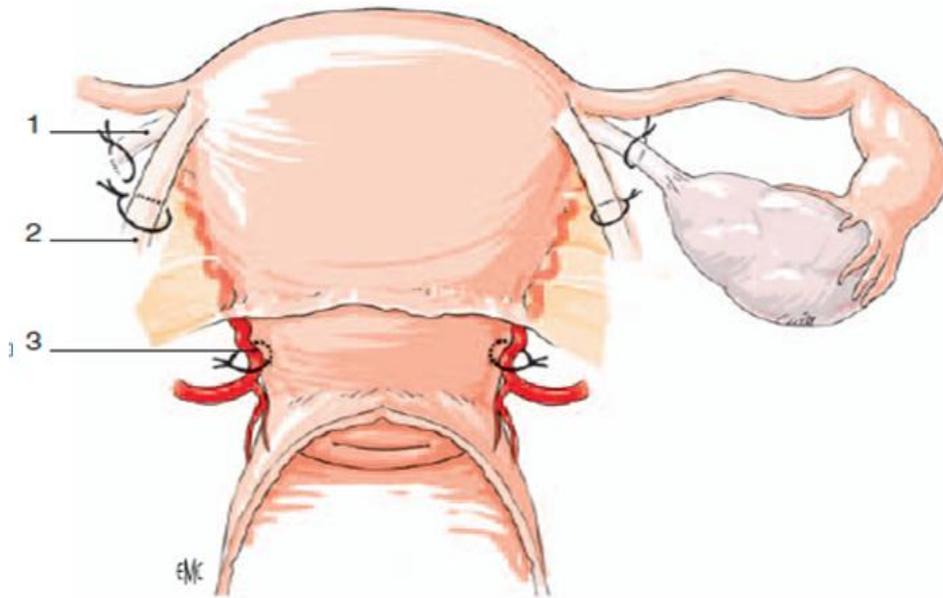


Figure 20 : Ligature vasculaire selon Tsirolnikov.

1. Ligature des ligaments utéro-ovariens ; 2. Ligature des ligaments ronds ;
3. Ligature des artères utérines.

Ø Ligatures étagées ou « stepwise » :

Cette technique a été décrite par AbdRabbo en 1994 [144].

Son principe est d'instaurer une dévascularisation utérine progressive en plusieurs étapes.

Chaque étape n'est réalisée qu'en cas de persistance des saignements 10 minutes après chaque ligature.

- 1- La première étape est la ligature bilatérale des artères utérines précédemment décrite.

En cas de persistance des saignements, sont réalisés successivement :

- 2- Une ligature basse des artères utérines et des pédicules cervico vaginaux (ligature réalisée quelques cm en dessous de la précédente),
- 3- Une ligature bilatérale des pédicules lombo-ovariens.

Dans sa propre série de 103 patientes, AbdRabbo rapporte un taux de succès de 100 % et aucune complication n'a été décrite.

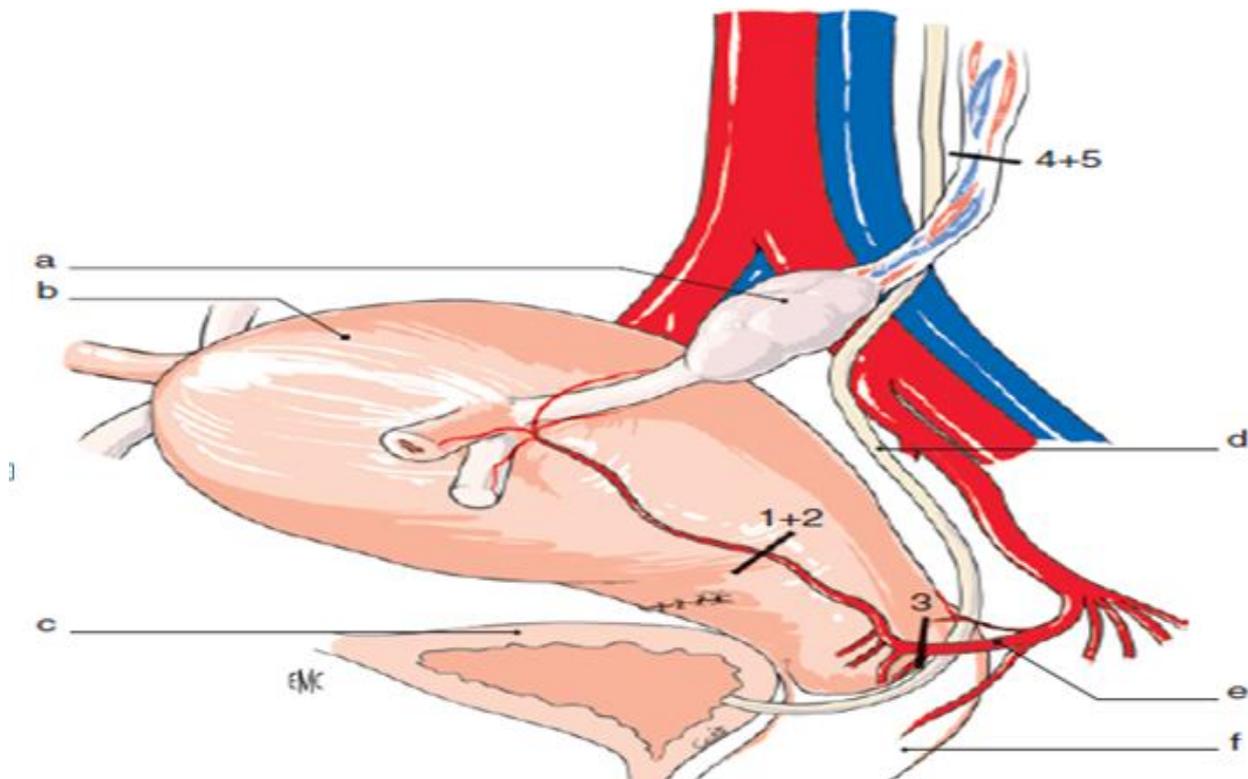


Figure 21 : Ligature étagée ou stepwise (vue chirurgicale)

1^{ère} étape (1+2) : ligature haute des artères utérines. 2^e étape (3) : ligature basse des artères utérines. 3^e étape (4+5) : ligature des ligaments lombo-ovariens. A : ovaire ; b : utérus ; c : vessie ; d : uretère ; e : artère utérine ; f : vagin.

✓ Traitement radical : hystérectomie d'hémostase :

Le risque principal est de retarder sa réalisation en cas de choc hémorragique résistant aux différentes procédures conservatrices, chirurgicales ou par radiologie interventionnelle.

On réalise classiquement une hystérectomie inter-annexielle subtotale, laissant le col en place [40, 119, 144].

Les anomalies de placentation telles que le placenta prævia ou le placenta accreta peuvent engendrer un saignement d'origine isthmique ou cervical nécessitant alors de compléter l'hystérectomie par l'ablation du col.

On peut retenir comme indication de l'hystérectomie d'hémostase un syndrome hémorragique cataclysmique empêchant d'envisager le transfert de la patiente vers un centre expert ou un syndrome hémorragique persistant malgré les tentatives de prise en charge conservatrice (embolisation artérielle, capitonnage utérin ou ligatures vasculaires).

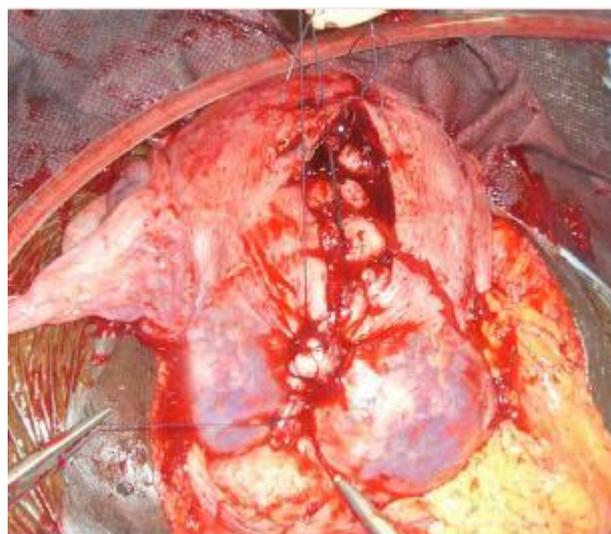


Figure 22 : Hystérectomie d'hémostase.

f-4- Identification et prise en charge de la coagulopathie :

Beaucoup d'auteurs insistent sur l'importance des troubles de l'hémostase, généralement étiquetés CIVD, comme étiologie des HPP et sur la nécessité de les traiter agressivement (fibrinogène, antithrombine III, héparine...) [18].

Insistons d'emblée sur le fait que le traitement «médical» de la coagulopathie ne doit pas se substituer à la stratégie d'hémostase, basée sur les gestes obstétricaux, la radiologie interventionnelle et la chirurgie, que trop d'espoirs investis dans un traitement hémobiologique risquent de retarder.

Il est cependant vrai qu'en pratique clinique, les formes graves s'accompagnent presque toutes d'une coagulopathie (baisse du TP, allongement du TCA, baisse du fibrinogène, baisse des plaquettes...) et l'hémorragie généralement précède la coagulopathie, que la transfusion de plasma, de fibrinogène, voire de plaquettes n'a pas corrigée [12].

En revanche, le contrôle du saignement s'accompagne toujours de la correction spontanée et rapide (en quelques heures) de la coagulopathie. Sans nier l'existence d'authentique CIVD/fibrinolyse obstétricale (rétention de fœtus mort, prééclampsie sévère, syndrome HELLP, embolie amniotique, hématome rétroplacentaire), la survenue de troubles de l'hémostase au cours d'une hémorragie du post-partum est plus souvent le signe d'une hémorragie non contrôlée que d'un facteur étiologique. Même s'il n'a pas de grande répercussion sur l'attitude thérapeutique, il est possible essentiellement sur la présentation biologique de faire la part entre la CIVD et la fibrinolyse aiguë [21].

La part de dilution (remplissage, transfusion) est importante [65]. Dans ce cas, la consommation des facteurs de la coagulation est en fait adaptée et la perturbation

des résultats biologiques est le résultat d'une utilisation supérieure à la capacité de production hépatique. Au-delà de ces considérations, la coagulation doit être assistée comme les autres fonctions vitales, au mieux en fonction des résultats biologiques. Les plasmas frais congelés (viro-inactivés ou sécurisés) sont donc le plus souvent administrés en premier car ils apportent tous les facteurs de la coagulation et constituent un excellent produit de remplissage. Si le taux de fibrinogène reste bas ($< 0,5 \text{ g l}^{-1}$) malgré l'apport de plasma, d'autres agents pharmacologiques spécifiques peuvent être envisagés comme traitement adjuvant [75, 150, 158].

▼ *Antithrombine III*

L'antithrombine III est une glycoprotéine monocaténaire synthétisée dans le foie et dont le rôle est de limiter le processus de coagulation afin d'éviter l'apparition de thromboses veineuses ou artérielles.

Ce traitement a récemment été proposé dans l'HPP par analogie avec les CIVD du sepsis (purpura fulminans) ou des leucémies aiguës myéloblastiques.

La problématique est pourtant fondamentalement différente. En effet, dans le cas de l'HPP, les complications thrombotiques de la coagulopathie ne sont pas en cause comme cela est le cas dans la CIVD. L'administration d'antithrombine III n'est donc probablement pas indiquée [65].

▼ *Aprotinine (Trasylo[®], Antagosam[®])*

Un antifibrinolytique dont l'efficacité est démontrée pour réduire le saignement en chirurgie cardiaque, hépatique et orthopédique. C'est un inhibiteur des sérines protéases, ce qui en fait un médicament dont l'action dépasse largement

son rôle classique d'antifibrinolytique. En effet, outre son effet inhibiteur de la plasmine (antifibrinolytique), il inhibe également la kallikréine, la thrombine, la protéine C activée et même la trypsine et la chymotrypsine. Un effet anti-inflammatoire est défendu par certains, pouvant limiter le syndrome d'ischémie/reperfusion dans les situations génératrices d'hypoxie. L'aprotinine est proposé en obstétrique lorsque la part de fibrinolyse pure est importante et objectivée par un taux de D-dimères très élevé [42], résultat d'interprétation difficile en fin de grossesse. Son effet «anti-atonie utérine» par le biais d'une réduction des produits de dégradation de la fibrine n'est pas assez documenté. L'autre indication pourrait être la persistance du saignement, sur un mode incoagulable, malgré l'obtention d'un bon globe utérin, lorsqu'une fibrinolyse locale intra-utérine est suspectée (utérus fibromateux par exemple). Une discordance entre une hémostase plasmatique conservée et un saignement incoagulable est en faveur de cette situation. Il n'y a cependant aucune validation de cette attitude dans la littérature. L'intérêt de la prescription d'aprotinine doit donc être évalué au cas par cas, en raison de ses effets secondaires. Le risque anaphylactique est de 1% à la première injection et de presque 3% lors d'une réutilisation précoce (< 6 mois), improbable en obstétrique. Par ailleurs, une étude récente comparant en chirurgie cardiaque l'aprotinine avec d'autres antifibrinolytiques (acide tranexamique, acide aminocaproïque) retrouve un risque significativement plus élevé d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque ou de complications neurologiques [104]. Sa prescription systématique devant toute HPP avec troubles de l'hémostase n'est donc pas indiquée et doit être discutée au cas par as.

▼ *Acide tranexamique (Exacyl®)*

L'acide tranexamique attire une attention récente dans le traitement de l'hémorragie du post-partum. Puisqu'une fibrinolyse est fréquemment observée dans les coagulopathies au cours des hémorragies obstétricales, cet agent aurait donc potentiellement un intérêt important dans ce contexte.

L'acide tranexamique est un agent antifibrinolytique inhibant l'activation du plasminogène en plasmine. Son indication est clairement établie dans le traitement et la prévention des ménorragies [160]. Son efficacité a également été prouvée dans la chirurgie programmée orthopédique ou hépatique, et plus récemment dans la prise en charge de l'hémorragie secondaire au polytraumatisme, dans l'étude CRASH-2 [145].

Il n'existe malheureusement encore aucun essai publié sur son utilisation curative dans l'hémorragie du postpartum. Trois essais de faible qualité sur le traitement préventif de l'hémorragie du post-partum par acide tranexamique au cours de césarienne, et une étude randomisée contrôlée réalisée chez 660 patientes opérées de césarienne montrent une réduction significative des pertes sanguines, de la proportion de femmes présentant une perte sanguine supérieure à 1000 ml, et des besoins en utérotoniques par rapport au placebo, sans observer par ailleurs d'augmentation des événements thromboemboliques dans le groupe recevant l'acide tranexamique [73-104].

La littérature publiée ne concerne donc que le traitement préventif et pas curatif de l'hémorragie du post-partum par l'acide tranexamique.

Cependant, du fait de son faible coût et de sa simplicité d'utilisation, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande déjà que cette molécule soit

utilisée au cours de l'hémorragie du post-partum en cas d'échec des autres mesures à la posologie d'1 g IV sur une à cinq minutes, répétée une fois dans les 30 à 60 minutes en cas de persistance du saignement. L'acide tranexamique représenterait en effet une thérapeutique très intéressante notamment dans les pays en voie de développement où le taux de mortalité maternelle par hémorragie du post-partum est encore très élevé. Mais l'OMS recommande avant tout que des essais cliniques sur le traitement curatif de l'hémorragie du post-partum par acide tranexamique soient conduits.

Une étude française randomisée contrôlée qui compare chez des parturientes présentant une hémorragie du post-partum un traitement par 4 g d'acide tranexamique sur une heure suivie d'une perfusion d'1 g/h pendant six heures à un groupe placebo, vient récemment de se terminer. Les résultats préliminaires sont encourageants : les pertes sanguines seraient significativement diminuées dans le groupe recevant l'acide tranexamique par rapport au placebo, ainsi que la durée de l'hémorragie du post-partum, et les besoins transfusionnels.

Enfin, un autre essai prometteur est en cours d'inclusion, l'essai multicentrique international WOMAN, ayant pour objectif de déterminer l'effet d'un traitement précoce par acide tranexamique sur la mortalité maternelle et le taux d'hystérectomie chez des femmes présentant une hémorragie du post-partum [19].

✓ *Le Facteur VII activé recombinant (rFVIIa) (Annexe 1)*

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) est un agent pro-hémostatique proposé dans certaines hémorragies cataclysmiques engageant le pronostic vital et notamment dans l'hémorragie du post-partum (HPP). C'est une nouvelle alternative dans la prise en charge des HPP sévère. Il a récemment été rajouté à la liste des

agents d'hémostase utilisables dans la prise en charge de la coagulopathie liée à l'HPP.

Ce nouvel agent a été initialement développé pour traiter les complications hémorragiques pouvant survenir chez les patients hémophiles. Son utilisation a été ensuite étendue au contrôle du choc hémorragique chez les patients présentant une coagulopathie sévère résistante aux thérapeutiques usuelles sans désordre héréditaire de la coagulation [2, 9, 126]. Le rFVIIa (NovoSeven®) est classiquement indiqué et a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des formes sévères d'hémophilie A et B avec développement d'anticorps anti-facteur VIII ou IX, de maladie de vonWillebrand et pour certaines thrombopathies (thrombasthénie de Glanzmann).

Depuis peu sont parues dans la littérature des communications décrivant l'utilisation du rFVIIa, hors AMM, dans le choc hémorragique d'étiologies diverses y compris dans le cadre de l'HPP associée à des troubles de la coagulation majeurs [28]. Il s'agissait généralement de cas d'une extrême gravité, dans lesquels la stratégie habituelle de prise en charge de l'HPP avait été appliquée, sans succès. Chez certaines femmes, l'hémorragie persistait malgré le recours à une hystérectomie d'hémostase. Les doses de rFVIIa administrées étaient variables, l'efficacité rapportée dans les cas cliniques avait été à l'origine d'un enthousiasme réel quant à la place à donner au rFVIIa dans la prise en charge de l'HPP [39].

D- INTERET DU FACTEUR VII ACTIVE DANS L'HPP :

1- Rappel physiologique de la coagulation :

L'hémostase est le phénomène physiologique mis en œuvre lors d'une lésion vasculaire afin de limiter les pertes sanguines. La formation d'un thrombus plaquettaire au niveau de l'endothélium vasculaire lésé relève de deux mécanismes : [41]

- L'activation des plaquettes provoquée par le contact avec le collagène du sous-endothélium vasculaire.
- L'activation plaquettaire par le biais du facteur tissulaire.

Quelque soit la voie d'activation plaquettaire, un réseau de fibrine insoluble est généré et va consolider ce thrombus [63].

La coagulation plasmatique est le résultat d'une cascade de réactions protéolytiques entraînant une activation en chaînes de facteurs plasmatiques de coagulation circulant sous formes inactives en présence d'ions Ca^{++} .

Les étapes essentielles de la coagulation plasmatique, d'après les nouveaux concepts développés par Hoffman [82-83] sont au nombre de trois et seront détaillées ci-après :

Voie principale de la coagulation endogène ou phase d'initialisation (figure 23) :

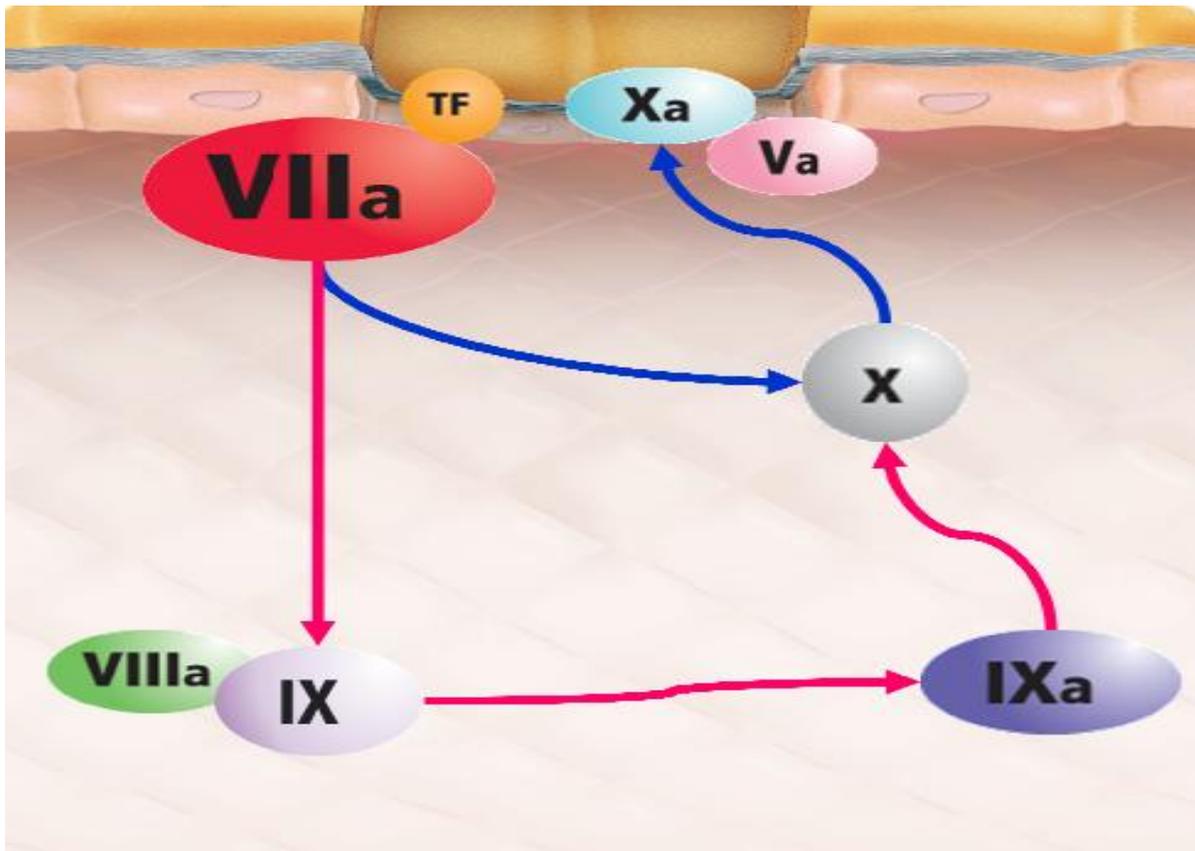
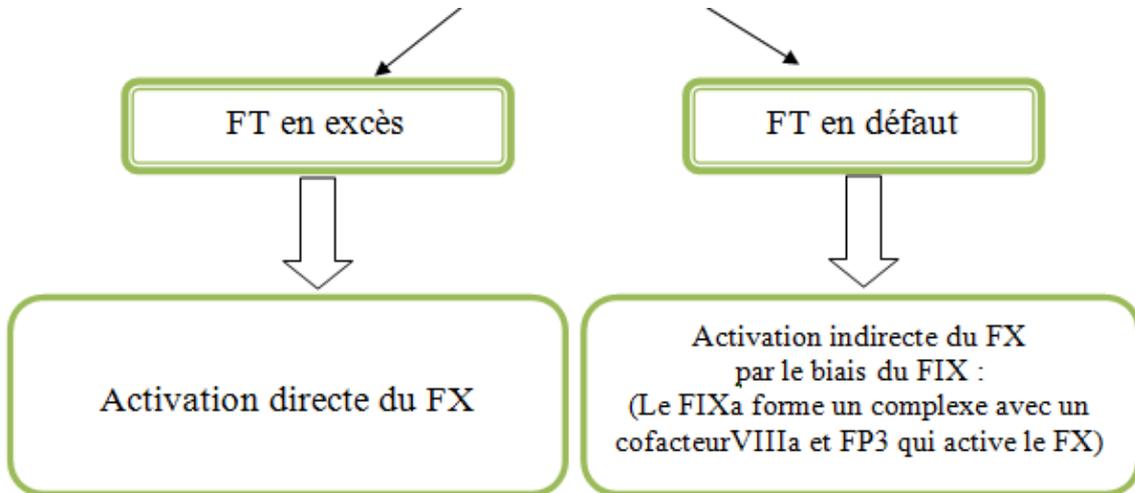


Figure 23

- § Expression de facteur tissulaire à la surface des cellules.
- § Formation d'un complexe FT-FVII qui active ce dernier,



Phase de thromboinformation et d'amplification de la coagulation (figure 24) :

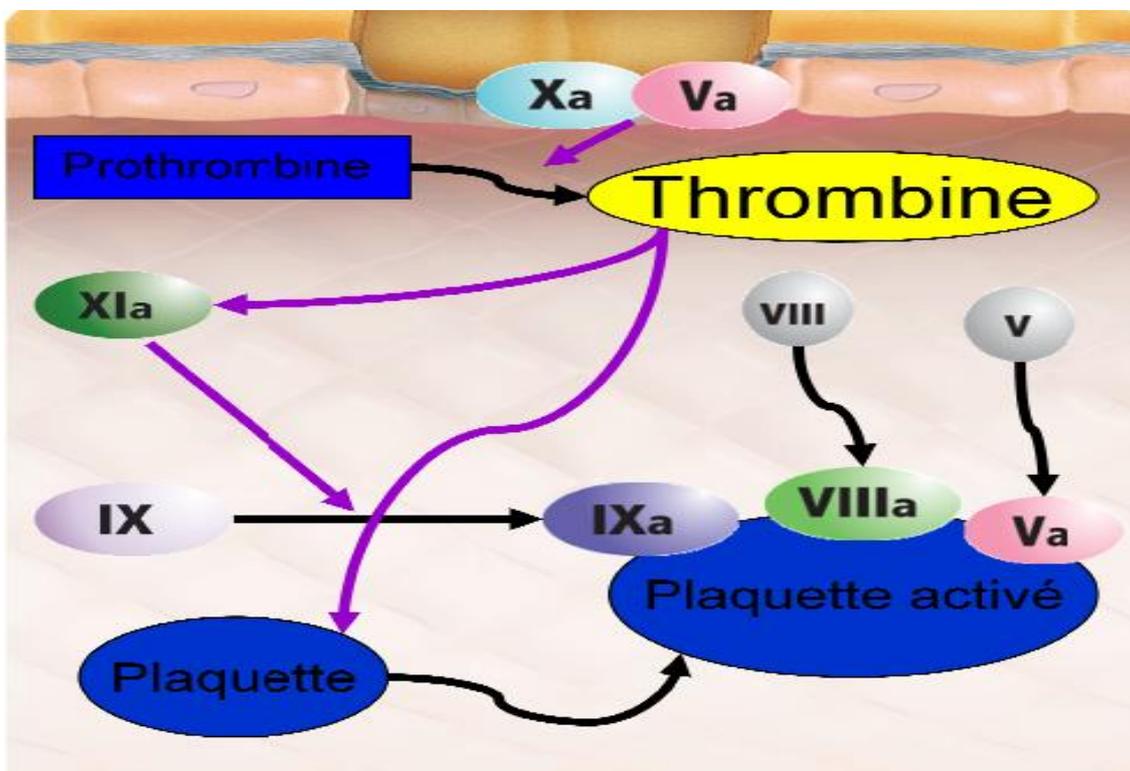


Figure 24

- § Complexe prothrombinase permet la génération de thrombine.
- § Catalyse sa propre génération :
 - Rétroactivation sur FVIII.
 - Rétroactivation sur FV.
 - Rétroactivation sur FXI (système contact).

La fibrinoformation ou phase de propagation (figure 25) :

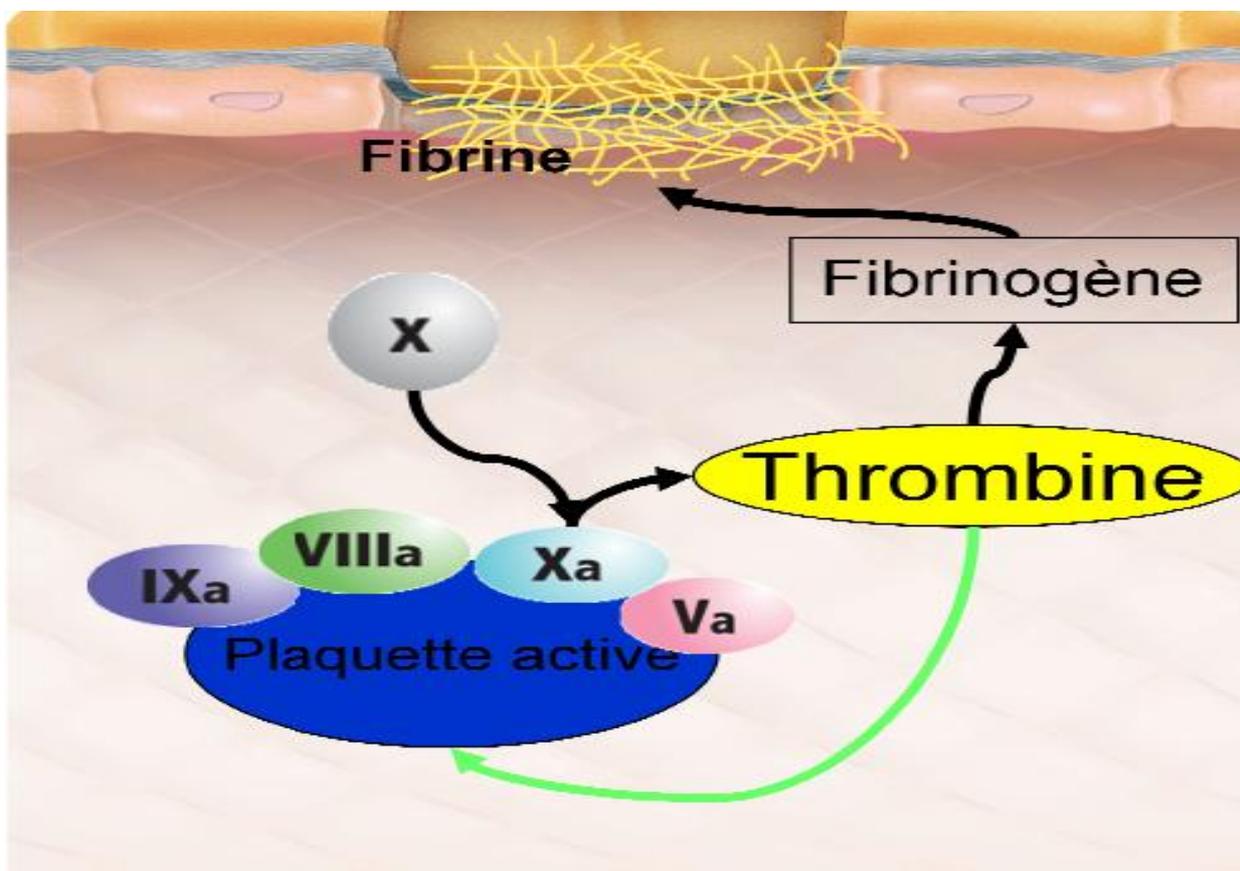


Figure 25

- § Clivage de quatre liaisons arginine-valine sur les chaînes Aa et B β du fibrinogène par la thrombine ce qui libère deux fibrinopeptides A et B et des monomères de fibrine.
- § Ces monomères se lient entre eux et forment des polymères de fibrines solubles, qui, après l'action du FXIIIa, deviennent insolubles.
- § Ce réseau de fibrine stabilisé forme l'armature du caillot. Les plaquettes, grâce à la thrombasténine, se contractent au niveau de ce caillot, expulsent le sérum, tirent sur le réseau de fibrine et permettent un resserrement du caillot et un rapprochement des berges vasculaires lésées.

Cette cascade localisée au site d'effraction vasculaire, est régulée par différents inhibiteurs physiologiques limitant les phénomènes d'auto-amplification :

- § Inhibiteurs des sérines protéases représentés par l'antithrombine III, cofacteur de l'héparine qui inhibe toutes les sérines protéases sauf le FVIIa.
- § Système de la protéine C. La thrombine fixée sur son récepteur endothélial (thrombomoduline) active la protéine C qui inactive le FVa et le FVIIIa en présence de la protéine S.
- § Inhibition de la voie tissulaire de la coagulation par le TPI qui inhibe le complexe FT-FVIIa et dont l'action est potentialisée par l'héparine.

Ci après, un schéma (figure 26) récapitule la coagulation avec une distinction pour la voie endogène (correspondant à une initiation de la coagulation in vitro par exposition du sang à une surface chargée négativement) et la voie exogène (correspondant à une initiation in vivo par exposition du sang au facteur tissulaire).

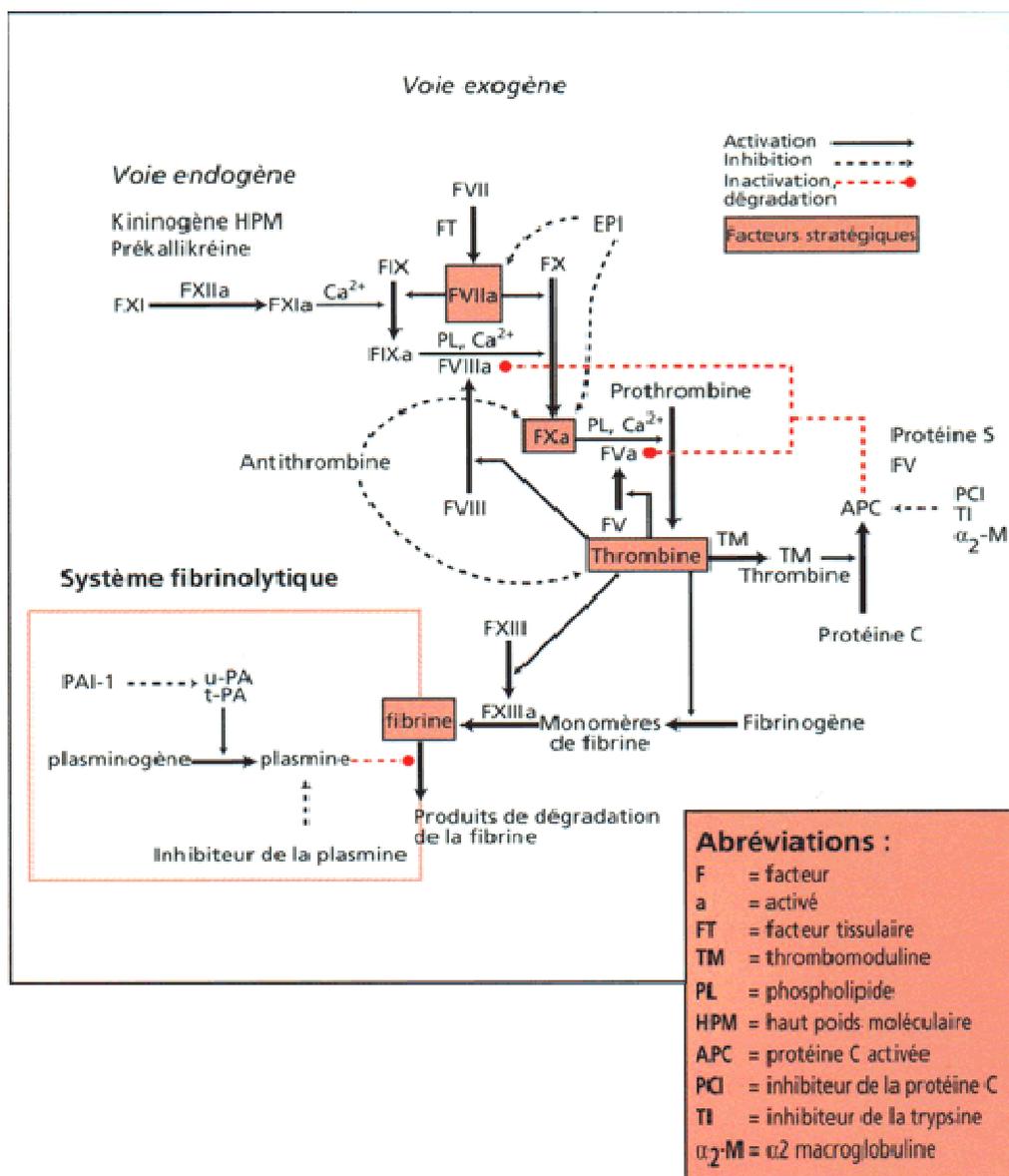


Figure 26

Le temps de céphaline activé ou TCA explore globalement la voie endogène. Le temps de Quick explore globalement la voie exogène ou tissulaire de la coagulation et donc les facteurs II, V, VII et X.

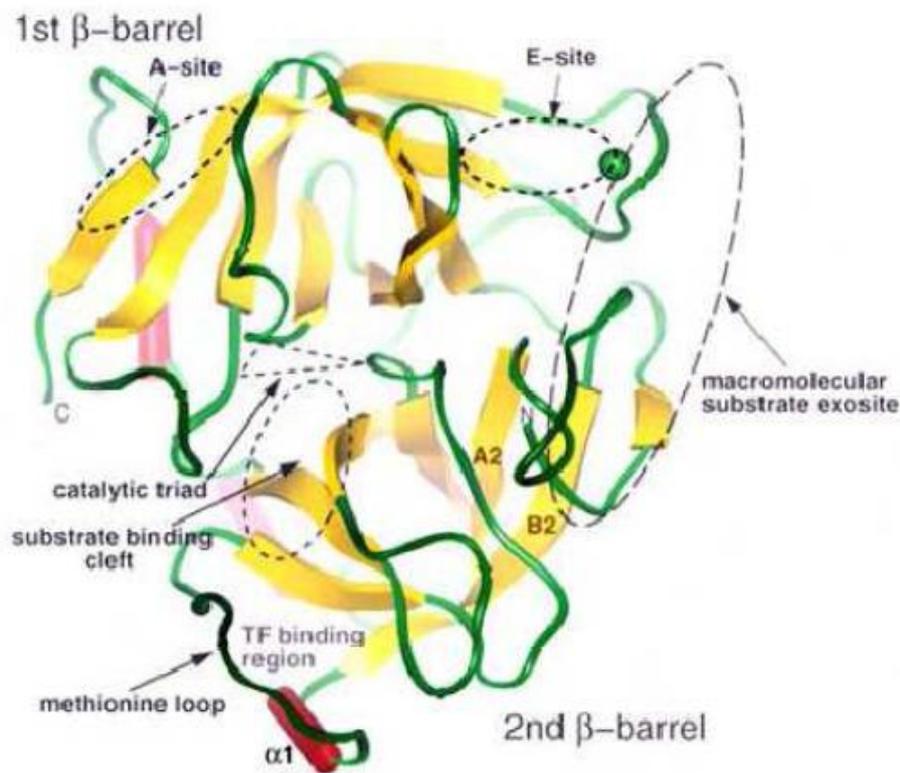
2- Le facteur VII : (figure 27)

Figure 27 : Elgenbrot, 2002.

Le facteur VII ou proconvertine est une sérine protéase dont le gène est situé sur le chromosome 13 et dont la synthèse, vitamino-K dépendante, est effectuée dans le foie [71]. Ce facteur de la coagulation a un poids moléculaire de 50 kDa environ et se compose de 406 acides aminés dont la partie N-terminale comporte un domaine G1a commun à l'ensemble des protéines de la coagulation vitamino-k dépendante. Il se compose de deux sites de glycosylation, d'un domaine EGF et du domaine catalytique des sérines protéases [62].

Le proenzyme monocaténaire est activé par clivage au niveau des acides aminés 152-153 devenant bicaténaire avec une chaîne légère de 152 acides aminés et une chaîne lourde de 254 acides aminés reliées par un pont disulfure [31]. Il a la

demi-vie la plus courte de tous les facteurs de coagulation, de l'ordre de 4 à 6 heures. Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 0.35 à 0.6 mg/l et circule en faible quantité sous forme activé. Il est essentiel à l'activation de la coagulation plasmatique et il est exploré de manière indirecte par la mesure du taux de prothrombine et de manière directe par la mesure de l'activité coagulante du facteur VII.

La synthèse du FVIIa recombinant et du FVIIa plasmatique sont identiques et seuls des degrés de carboxylation et de glycosylation différent sans que cela n'ait de conséquence sur l'activité biologique du facteur VIIa recombinant.

3- Le facteur VII_a recombinant :

a- Structure :

✓ Historique

Les fondements de la découverte et du développement du facteur VII activé (rFVIIa) remontent à la fin des années 1970 : à cette époque, le problème majeur posé par le traitement de l'hémophilie était celui de la prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients ayant développé un allo-anticorps (Ac) contre le facteur VIII (hémophilie A) ou le facteur IX (hémophilie B) après perfusion de concentrés plasmatiques de ces facteurs de la coagulation.

Les seules procédures disponibles dans ces indications étaient soit l'apport de quantités massives de concentrés de FVIII/FIX pour saturer l'Ac, soit l'utilisation de plasmaphèreses pour épurer l'Ac. Ces traitements lourds et coûteux étaient, en outre, difficilement utilisables dans des situations d'urgence. Un traitement hémostatique capable de court-circuiter le facteur VIII et le facteur IX est donc apparu comme une alternative très intéressante à ces procédures [26].

Le gène du facteur VII est transfecté dans une ligné cellulaire rénale de hamsters nouveau-nés (BHK). La purification du facteur VIIa recombinant est obtenue après plusieurs chromatographies échangeuses d'anions, d'un traitement au Triton X-100 et d'une immuno-adsorption en présence d'anticorps murins (anti facteur VII humain) ce qui permet l'obtention d'une sécurité microbiologique et d'inactivation virale optimale.

Le produit final est dépourvu d'albumine humaine [31] et c'est depuis 1996 que le facteur VIIa recombinant (Novoseven®) est à la disposition des hémophiles porteurs d'un inhibiteur anti-facteur VIII ou IX.

▼ Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du facteur VIIa recombinant ont été étudiés chez les patients hémophiles A ou B et chez des sujets sains d'origine caucasienne ou japonaise [54-98] et retrouvant une pharmacocinétique linéaire.

Le reste des paramètres est détaillé dans le tableau ci-après (tableau VII) :

Tableau VII : La pharmacocinétique du rFVIIa.

	Episodes non hémorragiques	Episodes hémorragiques
Volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (ml/kg)	103	106
Volume apparent de distribution à la phase d'élimination (ml/kg)	121	122
Clairance médiane (ml/h)	31	32,6
Temps moyen de résidence (h)	3,44	2,97
Demi-vie (h)	2,89	3,30

L'injection de facteur VIIa recombinant, chez des sujets sains et de manière indépendante vis-à-vis du sexe ou de l'ethnie considérée, entraîne :

- Un raccourcissement du temps de Quick,
- Une élévation de l'activité du facteur VII,
- Un raccourcissement du temps de céphaline activé et
- Une élévation modérée du FX et du FIX [61].

Par ailleurs, la modification des paramètres précédents ne s'accompagne pas d'élévation anormale des D-dimères ou de complexe thrombine-antithrombine et reste sans effets sur le nombre de plaquettes circulantes ou le taux de fibrinogène.

Enfin, à des doses allant jusqu'à 160µg/kg, aucun effet secondaire thromboembolique grave n'est relevé [54-62].

b- Mécanismes d'action du facteur VIIa recombinant : (Figure 28)

Le facteur VII recombinant initie la coagulation plasmatique à l'instar de l'interaction FT-FVIIa au niveau d'une lésion vasculaire [138]. Cependant, à des concentrations de rFVIIa plus de cent fois supérieures à celle du facteur VIIa endogène ; le rFVIIa, lorsqu'il est à la surface d'une membrane phospholipidique à savoir les plaquettes activées localement au site de lésion vasculaire, active directement le facteur X [78]. Il provoque un accroissement de facteur Xa et donc un pic de thrombine et cela de manière indépendante du facteur tissulaire et des concentrations de facteurs VIIIa et XIa. Ce pic de thrombine est suffisant pour assurer une activation plaquettaire complète et permet une fibrinoformation localisée [94]. Néanmoins, la vitesse maximale de génération de la thrombine et la quantité totale d'enzyme formée restent inférieures à la normale. Le caillot formé

reste instable chez une proportion importante de sujets mettant en évidence la nécessité de conditions optimales d'utilisation du rFVIIa [79]. L'identification a priori des patients chez qui l'on peut attendre un bénéfice clinique et l'identification de la dose optimale de rFVIIa à administrer sont donc nécessaires [148].

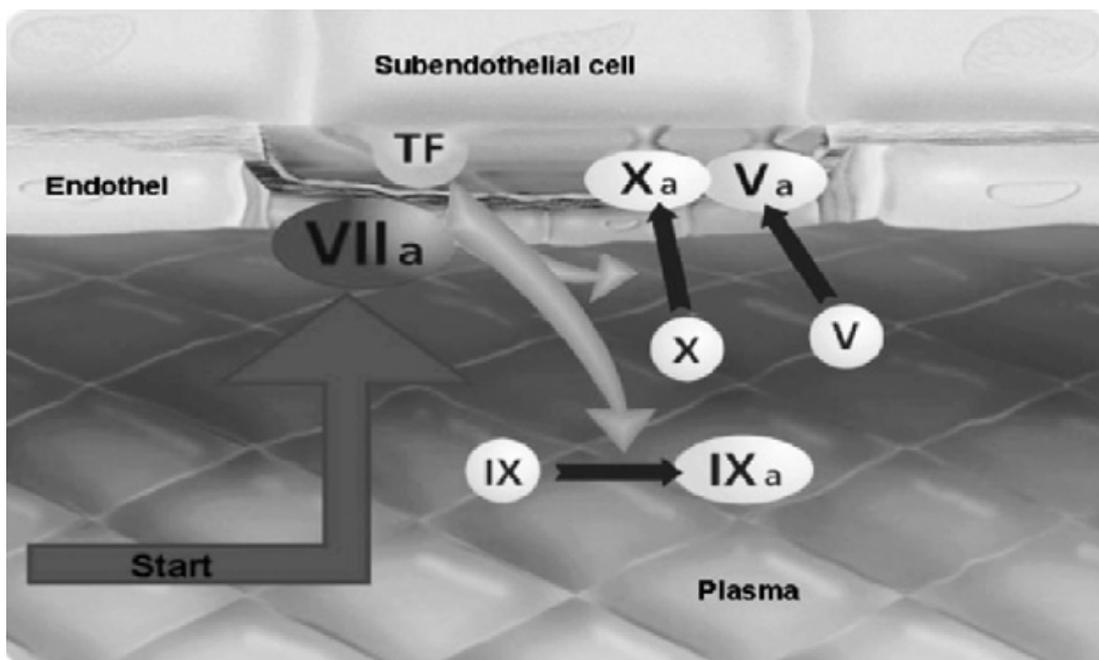


Figure 28 : Initiation de la coagulation, nouveau modèle. [69]

c- Schéma posologique :

Le rFVIIa est destiné à être administré par injection IV directe en bolus de deux à cinq minutes (cependant, en pratique, le débit maximal autorisé impose souvent une durée un peu plus longue et l'utilisation d'un pousse-seringue électrique). En cas d'accident hémorragique ou d'intervention chirurgicale, une dose initiale de 90 µg/kg de poids corporel est recommandée.

Après la dose initiale, une dose de 60 à 120 µg/kg de poids corporel par injection peut être administrée régulièrement en traitement d'entretien en fonction du type et de la sévérité de l'hémorragie ou de l'intervention chirurgicale.

L'intervalle entre les doses sera initialement de deux à trois heures pour obtenir l'hémostase. Si la poursuite du traitement est nécessaire, l'intervalle entre les doses peut être progressivement augmenté (de 4 à 12 heures) aussi longtemps que nécessaire.

Les doses de première intention ont été codifiées pour les pathologies par hémorragies constitutionnelles et l'hémophilie acquise (Tableau VIII) [26].

Tableau VIII : Posologies recommandées lors de l'utilisation du rFVIIa dans les pathologies ayant l'AMM.

Pathologie	Posologie initiale recommandée
Déficit congénital en facteur VIIa	15-30µg/kg de poids corporel toutes les quatre à six heures
Thrombasthénie de Glanzmann	90µg/kg (80-120µg/kg) de poids corporel toutes les 1,5 à 2,5 heures
Hémophilie constitutionnelle avec allo-anticorps	90µg/kg de poids corporel toutes les deux à trois heures
Hémophilie acquise	90µg/kg de poids corporel toutes les deux à trois heures

d- Utilisations cliniques du rFVIIa :

d-1 - Premières utilisations chez les hémophiles :

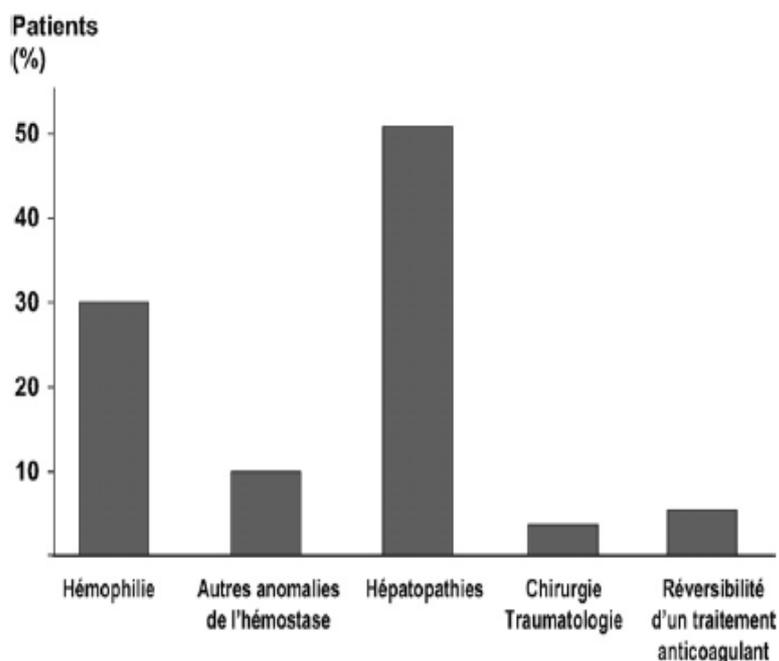
L'hémophilie est une des plus fréquentes pathologies hémorragiques constitutionnelles (1/5000 individus de sexe masculin). Elle peut-être due à un déficit en facteur VIII ce qui constitue l'hémophilie de type A ou à un déficit en facteur IX ce qui constitue l'hémophilie B. L'importance du tableau hémorragique est directement proportionnel à l'importance du déficit en facteur VIII ou IX. La prise en charge thérapeutique consiste en l'administration de facteurs antihémophiliques (VIII ou IX) de synthèse, soit à visée curative en cas de saignements majeurs actifs, soit à titre prophylactique par exemple en cas de chirurgie programmée. Si l'administration de ces facteurs a permis considérablement d'améliorer l'espérance de vie des malades, un tournant de maladie est représenté par l'apparition d'anticorps anti-FVIII ou anti-FIX ce qui aboutit à une mortalité multipliée par 5. Le traitement consiste alors en cas d'accidents hémorragiques aigus en l'administration de fortes doses de facteurs antihémophiliques afin de saturer l'inhibiteur lorsque le titre de ce dernier est faible ou l'administration de complexes de facteurs de la coagulation activés afin de court-circuiter le facteur VIII ou IX lorsque le titre d'inhibiteurs est élevé. Par ailleurs, le FVIIa plasmatique (Acset®) utilisé avec succès dès 1983 chez l'hémophile avec un inhibiteur afin d'initier une coagulation indépendamment des facteurs VIII et IX, a été retiré du marché en 1998 devant la faible utilisation. En 1988 ; le facteur VIIa recombinant (Novoseven®) a été utilisé pour la première fois chez un hémophile A sévère ayant eu une synovectomie [80]. Par la suite, le développement clinique de cette utilisation du facteur VIIa recombinant a permis l'inclusion de plus de 400 patients hémophiles, ayant un inhibiteur, dans diverses études que cela soit en cas de syndrome hémorragique

mineur [93] ou en cas de la prévention de syndrome hémorragique majeur notamment lors d'interventions chirurgicales.

Le facteur VIIa recombinant a l'autorisation de mise sur le marché (AMM européenne de 1996) pour le traitement et la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants :

- Patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de la coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB).
- Patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnestique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible.
- Patients ayant une hémophilie acquise.

d-2- Premières utilisations chez des non hémophiles :



Répartition des thématiques d'étude au sein des essais cliniques réalisés sur le facteur VII activé recombinant.

Au sein de la trentaine d'essais cliniques réalisés sur le rFVIIa, environ 30% des patients étaient atteints d'hémophilie, 10% d'autres maladies constitutionnelles de l'hémostase, 50% d'anomalies acquises de la coagulation liées à une pathologie hépatique, 4% d'une hémorragie aiguë post-chirurgicale ou post-traumatique et 6% d'une hémorragie secondaire à un traitement anticoagulant.

▼ Patients atteints de troubles de la coagulation constitutionnelle ou de troubles de l'hémostase primaire :

Le facteur VIIa recombinant (Novoseven®) a aussi l'AMM européenne depuis 2004 pour son utilisation dans le traitement et prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou procédures invasives pour les groupes de patients suivant :

Patients ayant une thrombasthénie de Glazmann avec anticorps anti GPIIb-IIIa et/ou antiHLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires [129].

Hors AMM, le rFVIIa a été largement utilisé chez des patients non hémophiles présentant des saignements majeurs lors de chirurgie hémorragique (chirurgie cardiaque, urologique, orthopédique et en gynéco-obstétrique) ou lors de pathologie médicales (accidents vasculaires cérébraux, hémorragies digestives) ce qui a fait l'objet de nombreuses publications de type cas cliniques, essais randomisés et revues de la littérature médicale [97], précédées d'études expérimentales ayant mis en évidence l'efficacité de facteur VIIa recombinant sur la remontée du taux de prothrombine dans des modèles animaux expérimentaux de chocs hémorragiques [102].

Indications hors AMM du rFVIIa validées conformes par le groupe de réflexion des HCL

- Traumatologie : traumatismes graves thoraciques, abdominaux ou du bassin qui après chirurgie et/ou embolisation présentent la persistance d'un saignement supérieur à 30 CE dans le 24 premières heures ou à un débit d'au moins 6 CE/h.
- Chirurgie cardiaque :
 1. syndrome hémorragique en chirurgie cardiaque extériorisé de plus de 5 ml/kg/h, sans trouble de la coagulation accessible au traitement, sans cause chirurgicale.
 2. hématomes rétropéritonéaux avec syndrome du compartiment abdominal.
 3. hémorragie intracrânienne en situation de chirurgie cardiaque.
- Gynécologie obstétrique :
 1. syndrome hémorragique persistant à un débit supérieur à 3 CE/h après une embolisation et/ou une hystérectomie d'hémostase.
 2. thrombus vaginal extensif avec syndrome hémorragique persistant à un débit supérieur à 3 CE/h après traitement conventionnel.
 3. hémorragie de la délivrance réfractaire au traitement chirurgical et/ou à une embolisation à un débit supérieur à 3 CE/h.
- Hépatogastroentérologie :
 1. transplantation hépatique avec syndrome hémorragique persistant en post opératoire à un débit supérieur à 3 CE/h.
 2. varices oesophagiennes avec syndrome hémorragique persistant après un traitement conventionnel à un débit supérieur à 3 CE/h chez des patients ayant un projet thérapeutique définit.

CE : concentrés érythrocytaires

✓ *Utilisation du rFVIIa en chirurgie urologique :*

36 patients, devant subir une prostatectomie radicale (chirurgie à risque de saignement majeur connue), inclus dans un essai randomisé en double aveugle, bénéficiant d'une injection de facteur VIIa recombinant (20 ou 40µg/kg) ou d'un placebo. Observation d'une réduction significative des pertes sanguines dans le groupe traité par rFVIIa par rapport au groupe contrôle [62].

✓ *Utilisation du rFVIIa en chirurgie hépatique :*

204 patients non cirrhotiques nécessitant une résection hépatique chirurgicale de plus de 3 segments, inclus dans un essai randomisé en double aveugle, bénéficiant d'une injection de rFVIIa (20 ou 40µg/kg) ou d'un placebo.

Absence de différence significative vis-à-vis des pertes sanguines peropératoires ou du besoin transfusionnel en culots érythrocytaires [100].

✓ *Utilisation du rFVIIa en gastro-entérologie :*

242 patients cirrhotiques atteints de saignements gastroduodénaux, inclus dans un essai randomisé en double aveugle, bénéficiant d'injections répétées de rFVIIa (100µg/kg) ou d'un placebo après un traitement médical et endoscopique standard. Observation d'un meilleur contrôle du saignement dans les 24 premières heures et d'une baisse significative des récurrences tardives sur les saignements dus à des varices oesophagiennes uniquement chez les patients atteints de cirrhose de score Child-Pugh B ou C traités par rFVIIa par rapport au groupe témoin [20].

✓ *Utilisation du rFVIIa en chirurgie cardiaque :*

20 patients devant subir une chirurgie cardiaque complexe nécessitant une circulation extracorporelle, inclus dans un essai randomisé en double aveugle, bénéficiant d'une injection de rFVIIa (90µg/kg) ou d'un placebo.

Observation d'une réduction significative de la nécessité de transfusion de culots globulaires érythrocytaires en postopératoire dans le groupe recevant du rFVIIa par rapport au groupe témoins [43].

✓ *Utilisation du rFVIIa en chirurgie orthopédique :*

48 patients présentant une fracture pelvienne de l'acétabulum sans troubles de l'hémostase et nécessitant une prise en charge chirurgicale, inclus dans un essai randomisé en double aveugle, bénéficiant d'une injection de facteur VIIa recombinant (90µg/kg) ou d'un placebo à l'incision chirurgicale. Absence de différence significative observée sur les pertes sanguines peropératoires ou les variations de l'hémoglobine postopératoire [130].

✓ *Utilisation du rFVIIa en traumatologie :*

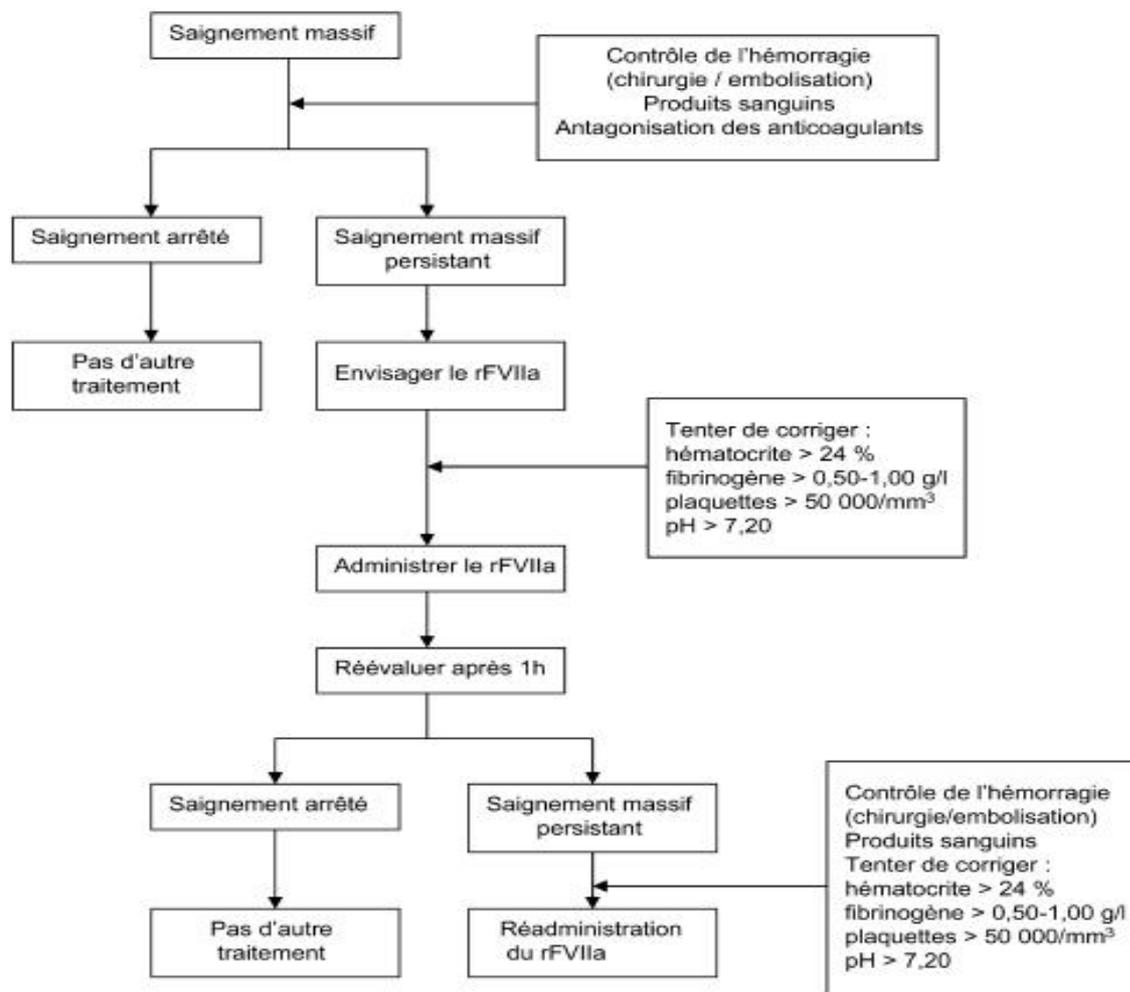
301 patients présentant un traumatisme fermé ou pénétrant, inclus dans un essai randomisé en double aveugle multicentrique, nécessitant une transfusion massive de culots globulaires érythrocytaires bénéficiant d'injections répétées de rFVIIa (200, 100 puis 100 µg/kg). Observation d'une épargne sanguine significative de 2,6 culots globulaires érythrocytaires uniquement dans le groupe «traumatisme fermé» recevant du rFVIIa par rapport au groupe témoin [16].

✓ *Utilisation du rFVIIa en neurologie :*

399 patients atteints d'une hémorragie cérébrale, inclus dans un essai randomisé en double aveugle, bénéficiant d'une injection de facteur VIIa recombinant (40, 80 ou 160µg/kg) ou d'un placebo. Observation d'une réduction significative de l'augmentation de la taille de l'hématome intracérébral et de la mortalité à 90 jours dans les groupes recevant du rFVIIa par rapport au groupe témoin [108-109].

E- UTILISATION du rFVIIa EN GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE :

J.-L. Vincent et al. / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 26 (2007)



Algorithme d'utilisation du facteur FVII active recombinant (rFVIIa).

La publication en 2001 du premier cas clinique de traitement avec succès par facteur VIIa recombinant d'une parturiente espagnole de 33ans présentant une hémorragie intra-abdominale avec CIVD suite à une césarienne [117], ne laissait pas présager de l'importance du nombre de publications à venir sur l'utilisation du NovoSeven® dans le cadre de la prise en charge des HPP.

Jusqu'à nos jours, la littérature médicale obstétricale est régulièrement alimentée de différents cas cliniques rapportant l'usage de facteur VIIa recombinant [38-154].

Les cas et les petites séries n'ont commencé à être publiés dans des revues de plus forte audience qu'à partir de 2003-2005 [2-24] et ont déclenché une marque d'intérêt pour ce nouveau facteur pro-hémostatique dans le cadre de la prise en charge des HPP [27]. Les séries plus larges n'ont été rapportés qu'encore plus récemment (2005 à 2008) [4-59].

L'abondance de cas cliniques, ainsi que de différentes revues de la littérature publiées, ont montré combien l'utilisation de rFVIIa semble être intéressante pour la prise en charge des HPP réfractaires à un traitement conventionnel optimal. Cependant, il apparaît très clairement que si l'utilisation de rFVIIa semble couronnée de succès, de nombreux éléments restent à préciser :

Les modalités pratiques de cette utilisation aussi bien en termes de population de patientes candidates à son administration que de causes d'HPP relevant de ce médicament procoagulant, la dose utilisée de facteur VIIa recombinant, le devenir de ces patientes [99] et d'éventuels effets secondaires.

1- Les caractéristiques des patientes candidates à l'administration

du rFVIIa dans le cadre de la prise en charge de l'HPP :

Le facteur VII activé recombinant n'étant pas un traitement de première intention dans les HPP, son utilisation ne serait que dans les HPP sévères et réfractaires au traitement conventionnel, ce qui rend l'étude de la population ayant bénéficié de l'administration de ce facteur pro-hémostatique bénéfique et de grand intérêt.

a- Age :

Les résultats de notre étude, ainsi que ceux de Moscardo (2001) [117] Bouwmeester FW (2003)[24], Boehlen F (2004)[15], Ahonen J (2005) [2], Alfirevic Z (2007) [4], Rapon C (2008) [131] et Bomken C (2009) [17], montrent que les femmes ayant reçu le rFVIIa dans le traitement de leur HPP avaient un âge moyen avoisinant les trentaines avec des âges extrêmes qui se balançaient entre 16 et 42 ans.

On peut déduire que toutes les femmes en activité génitale peuvent être touchées par l'HPP et que la sévérité de cette hémorragie n'a pas de causalité directe avec l'âge ce qui nous permet d'insister sur l'importance d'une surveillance constante et rigoureuse de toute accouchée pendant les heures qui suivent l'accouchement, dans le but de prévenir l'hémorragie du post-partum et de la traiter dans de bonne condition et les meilleurs délais.

b- Parité :

La multiparité constitue un facteur déterminant dans l'épuisement musculaire de l'utérus et donc un élément favorable de la genèse de l'HPP [1-55].

F Boehlen (2004), J Ahonen (2005) et C Rapon (2008) ont noté une prédominance de la multiparité tandis que la primiparité était dominante dans la série Italienne de G Barillari [8] avec un taux de 94,3% des cas ainsi que dans les petites séries d'étude.

En effet, il ressort également de notre étude une prédominance des HPP chez les multipares (6/10).

c- Antécédents :

c-1- Antécédents gynéco-obstétricaux :

Certains antécédents gynéco-obstétricaux pourraient intervenir dans le déterminisme des HPP graves.

Ø Avortement :

L'avortement favorise la survenue de l'HPP par le biais de la fragilisation de la paroi utérine [13].

L'antécédent d'au moins un avortement a été retrouvé chez 2 patientes de notre série.

Ø Antécédents d'HPP :

Pour Aouina [101], l'ATCD d'HPP est considéré comme un facteur de risque pour une nouvelle récurrence.

C. Rapon (série de 113 patientes) [131] retrouve 7% d'antécédent d'HPP. Ce fait a été retrouvé chez deux de nos patientes (2/10).

Ø Cicatrice utérine :

Selon D Subtil [153], le risque de placenta prævia augmente en même temps que le nombre de césariennes antérieures (passant de 0,3% en l'absence de cicatrice à 10% lorsque quatre césariennes ont été réalisées antérieurement). Surtout la coexistence d'un utérus cicatriciel et d'un placenta prævia augmente le risque de placenta accreta de manière importante et linéaire, en fonction du nombre de césariennes antérieures.

C. Rapon [7] rapporte 14% d'antécédent de césarienne dans une série de 113 patientes.

Dans notre série, 3 patientes avaient un utérus cicatriciel.

c-2- Antécédents médicaux :

Le Facteur VIIa recombinant étant un agent hémostatique, il a été nécessaire de rechercher dans les antécédents des terrains de thrombophilie ou des antécédents de thrombose ou un traitement anticoagulant à dose curative ou prophylactique en cours.

C. Rapon rapporte un terrain de thrombophilie chez 1% des cas étudiés, tandis que G. Barillari [8] note 5,7% des patientes suivant un traitement anticoagulant (HBPM) à des doses prophylactiques.

La prise d'un traitement anticoagulant à dose prophylactique a été notée chez une seule patiente dans notre série.

d- Terme de la grossesse :

Il semble que le terme ne paraît pas avoir d'impact vis-à-vis de la survenue de l'HPP, dans notre série 7/10 des accouchements ont eu lieu à terme.

e- Pathologies de la grossesse :

Plusieurs pathologies peuvent être associées à la grossesse.

A la maternité de l'hôpital Robert -Debré, dans l'étude de F. Reyat, la pathologie hypertensive a été rencontrée chez 23% des patientes, l'utérus cicatriciel dans 20% des cas et placenta prævia ou accreta dans 14% [134].

Dans notre série, les principales pathologies rencontrées au cours de l'HPP sont la pré-éclampsie (3/10), l'utérus cicatriciel (2/10), la MFIU (2/10) et le placenta prævia (1/10).

f- Le mode d'accouchement :

Toute patiente qui vient d'accoucher, quel que soit le mode d'accouchement, est surveillée en milieu obstétrical pendant deux heures après la naissance. La surveillance porte sur l'hémodynamique maternelle, l'involution du globe utérin et les saignements par voie basse [48].

Pour Z. Alfirevic, 70% des femmes ayant reçu le rFVIIa ont accouché par voie basse alors que 30% ont accouché par césarienne [4-140].

Pour C. Rapon, 51% des femmes ayant reçu le rFVIIa ont accouché par voie basse et parmi elles, 10% ont eu une manœuvre instrumentale (forceps ou ventouse), 49% ont accouché par césarienne [131].

G. Barillari rapporte 31,4% d'accouchement par voie basse avec 14,4% d'extractions instrumentales alors que la césarienne représentait le mode dominant par 45,7% des cas [8].

Dans ces cas rapportés, recourir à une césarienne a été principalement réalisé en urgence et cette condition est souvent associée à un risque accru d'HPP mais cependant, aucun lien de causalité d'HPP n'a pu être établi [141].

Le risque d'hémorragie du post-partum(HPP) est plus élevé lors d'une césarienne que lors d'un accouchement par voie basse. Les HPP repérées par une chute d'au moins 10 points de l'hématocrite sont présentes dans 5,9% de l'ensemble des césariennes et 2,8% des accouchements par voie basse dans les deux études de Combs [118-155].

Dans notre étude, 5 femmes (soit 50% des patientes) ayant reçu le rFVIIa ont accouché par voie basse dont 1 (soit 10%) a eu une extraction instrumentale (ventouse), la voie haute représente la moitié restante.

Il est possible que la prise en compte des antécédents des parturientes ait conduit à l'identification de facteur de risque d'HPP susceptibles d'indiquer une césarienne.

g- L'état d'admission :

Dans notre étude, 7 patientes ont été reçu en 2^{ème} main, dont 5 admises en état de choc.

A l'admission une patiente avait un Glasgow inférieur à 8 et deux patientes avaient un Glasgow inférieur à 10. Trois de nos patientes avaient une tension artérielle imprenable.

L'état d'admission grave de ces patientes explique le recours aux catécholamines, à la ventilation artificielle, et à la transfusion massive dans les cas très hémorragiques.

h- Cause de l'hémorragie :

Dans l'étude de Z. Alfirovic [4] et celle de C. Rapon [131], l'atonie utérine constituait la cause principale d'HPP avec 75% des cas. Les autres causes étaient représentées par la rétention placentaire, les traumatismes de la filière génitale et les anomalies d'insertion placentaire. Ces dernières sont la cause la plus prédictive d'hystérectomie [144].

Pour G. Barillari [8] l'atonie utérine constitue là aussi la première cause d'HPP suivie des anomalies d'insertion placentaire et la CIVD, puis en dernier vient les traumatismes de la filière génitale, la pré-éclampsie et l'embolie amniotique. Dans

la même étude, il a été retrouvé une association de plusieurs causes de l'HPP dans 1/5 des cas.

Dans notre série l'atonie utérine représente l'étiologie majeur de l'HPP par une prévalence de 70% des causes de l'HPP, suivie des traumatismes de la filière génitale puis viennent les troubles de la coagulation acquis (CIVD) et en dernier rang les anomalies d'insertion placentaire ainsi que la rupture utérine.

De même pour notre série, il a été noté une association de plusieurs étiologies à la fois ce qui nécessite une prise en charge globale pour remédier à toute cause.

i- Les complications obstétricales aiguës :

Les données publiées dans la littérature médicale rapportent que la CIVD constitue la complication la plus fréquente des HPP sévères [142].

Il a été rapporté une prévalence de 88% de CIVD comme complication aigue Obstétricale par LS Bauma [22] et 70% par Z Alfiveric [4]. Dans notre série, la CIVD a compliqué 70% des grossesses.

Bien qu'il puisse apparaître paradoxal d'utiliser du facteur VIIa recombinant lors de situations d'activation systémique pathologique de la coagulation, une revue récente de la littérature médicale a montré que la différence entre les CIVD primaires des embolies amniotiques et les CIVD secondaire des atonies utérines peuvent expliquer des disparités d'efficacité du rFVIIa [60].

j- L'estimation des pertes sanguines :

Dans les données de la littérature, les études faites n'ont pas beaucoup compté sur les quantités de sang perdu, puisque il a été observé des écarts importants entre la perte sanguine déclarée et les besoins transfusionnels [8].

La valeur moyenne des pertes sanguines rapportée par C. Rapon [131] était estimée à 2,9l avec des extrêmes allant de 1 à 20l.

G. Barillari retrouve une valeur médiane d'estimation des pertes sanguines à 2,5l avant rFVIIa et 300ml après son administration.

Dans notre étude, la valeur médiane des pertes sanguines était estimée à 1,85l.

k- La prise en charge initiale de l'HPP : (Annexe 1)

L'analyse de nos résultats concernant la prise en charge initiale des HPP permet de supposer une application relativement bonne des RPC de la prise en charge des HPP [69] avec une administration de prostaglandines dans 6/10 des cas de notre série et la réalisation d'une révision utérine dans 5/10 des cas. En effet, si l'on considère les accouchements par voie basse, le taux de révision utérine était de 100% (les 5 femmes ayant accouché par voie basse ont toutes bénéficié d'une révision utérine dans le cadre de la PEC de l'HPP) ce qui montre une bonne application des RPC de la prise en charge des HPP. La révision utérine étant un élément constitutif fondamental du premier niveau de prise en charge d'une HPP, le taux idéal est 100%.

Par contre ce taux chute lors d'un accouchement par césarienne ce qui semble paradoxal puisque la révision étant systématique lors de l'intervention chirurgicale. Il est probable que ce taux excessivement bas ne soit que le reflet d'une anomalie dans la façon de renseigner, en ne considérant pas cette pratique de révision utérine systématique comme élément de prise en charge de l'HPP.

Néanmoins, la diffusion et l'application nationale des RPC de la prise en charge des HPP doivent être poursuivies et intensifiées et un algorithme complémentaire spécifique à l'HPP durant ou après la réalisation d'une césarienne paraît souhaitable.

L- Les complications au décours de la prise en charge de l'HPP :

Au cours de l'hémorragie du post-partum, à une perte sanguine au-delà de 1000ml, l'hypovolémie s'installe, soumise à des variantes inter-individuelles.

Les mécanismes physiologiques habituels de compensations sont vite dépassés et l'hémodynamique maternelle devient rapidement inefficace.

L'ensemble de la réponse clinique et physiologique veille au maintien de la perfusion des organes vitaux (cerveau, foie et cœur).

Lorsque les mécanismes compensatoires se trouvent débordés, survient la phase de choc, d'abord réversible car associée à des modifications purement fonctionnelles puis irréversible car s'accompagnant de lésions organiques.

On peut constater de nombreuses complications représentant la gravité des défaillances viscérales : un choc hypovolémique, une atteinte rénale (qui reste une complication sérieuse et fréquente dans les pays en voie de développement alors qu'elle a pratiquement disparu dans les pays développés) est d'abord fonctionnelle marquée par une oligo-anurie en rapport avec la chute de la filtration glomérulaire et peut devenir organique par néphropathie tubulo-interstitielle aiguë ou par nécrose corticale, surtout si l'état de choc se prolonge ou s'il existe des troubles de l'hémostase [115].

Un syndrome de défibrination peut s'installer et qui signifie une coagulation intravasculaire disséminée secondaire à la perte des facteurs de coagulation lors de l'hémorragie et principalement le fibrinogène. La CIVD peut être favorisée par l'état de choc et survient d'autant plus aisément qu'il existe un retard au remplissage vasculaire.

D'autres défaillances viscérales liées à la sévérité de l'HPP peuvent survenir et peuvent même aboutir au décès si les patientes ne bénéficient pas d'une prise en charge adéquate dans de brefs délais.

Dans notre étude, il a été noté de multiples complications soit liés directement à l'HPP ou indirectement (en rapport avec le séjour en milieu de réanimation ou liés aux traitements) qui témoignent de la sévérité des HPP traitées par rFVIIa à savoir :

- Une insuffisance rénale aigüe a été notée chez 5 patientes, dont 2 ont eu recours à l'hémodialyse.
- Un sepsis grave a été noté chez 4 patientes.
- Un Hellp syndrome a été signalé chez une patiente.
- Une insuffisance respiratoire nécessitant le recours à une ventilation mécanique a été notée chez une seule patiente.
- Un OAP chez une seule patiente
- 4 patientes, soit 40% de l'effectif sont décédées en réanimation, une par arrêt cardio-respiratoire non récupéré suite à un choc hémorragique, une par hémorragie intracérébrale, une par choc septique et la dernière patiente par AVC ischémique.

2- Les caractéristiques de l'utilisation du rFVIIa dans les hémorragies graves du post-partum :

a- L'impact de l'utilisation du rFVIIa dans les hémorragies graves du postpartum :

L'efficacité rapportée dans les cas cliniques avait été à l'origine d'un enthousiasme réel quant à la place à donner au rFVIIa dans la prise en charge de l'HPP. En effet, les auteurs constataient une réduction, voire un arrêt du saignement dans les minutes suivant l'administration du rFVIIa, une réduction des besoins transfusionnels et une amélioration des paramètres biologiques de la coagulation. Les séries disponibles ont rapporté des taux de succès allant de 63 à 100 % (médiane : 89 %).

Dans le registre européen, Alfirevic et al. [4] ont publié un taux de succès de 86%. Celui-ci était de 89 % dans le registre italien [8], de 76 % dans le registre constitué en Australie et Nouvelle-Zélande [127] (Annexe 3) et de 69 % dans le registre français (Observatoire français d'utilisation du rFVIIa dans les hémorragies obstétricales OFFHO) (Annexe 4) sur la période 2005 à 2007 [131].

L'analyse des résultats de notre étude continue de suggérer une bonne efficacité du rFVIIa dans le cadre de la prise en charge des HPP réfractaires.

a-1 - Efficacité clinique :

On observe une diminution, voir un arrêt du saignement chez 8 patientes (soit 80% des cas) après une administration unique de facteur VIIa recombinant. Après une première dose, l'efficacité clinique du NovoSeven® retrouvée dans notre étude est similaire aux autres études rapportées dans la littérature :

L'équipe finlandaise d'Ahonen et Jokela possède une grande série de cas d'HPP traitées par NovoSeven®. Dans une première publication de 12 cas, 11 parturientes avaient répondu partiellement ou totalement à cette thérapeutique, permettant une réduction du saignement et des besoins transfusionnels [2]. Deux ans plus tard, la même équipe publiait une étude rétrospective non randomisée comparant des cas d'HPP sévères traitées par rFVIIa à un groupe traité de façon conventionnelle (sans rFVIIa) et montrait une efficacité du rFVIIa dans 2/3 des cas, mais sans gain dans des formes hémorragiques peu sévères [3].

En 2004, une équipe parisienne publiait deux cas d'hémorragie sévère par atonie utérine ayant bénéficié d'une administration unique de Novoseven. Dans les deux cas, l'administration se soldait par un succès [84].

En 2007, une équipe londonienne relatait quatre cas d'HPP traités avec succès par rFVIIa ; après une seule dose l'administration du rFVIIa a permis de stopper très rapidement l'hémorragie (10 à 15 minutes) sans avoir recours à aucune dose supplémentaire. La revue de littérature de 44 cas qui complétait cet article faisait état d'une utilisation très aléatoire, se soldant toutefois le plus souvent par le succès (c'est-à-dire la survie) [78].

Les informations collectées dans neuf pays grâce au registre (NEFOH) sur la période de 2000 à 2004 montraient une efficacité du Novoseven dans 80 % des cas d'utilisation pour une administration dans la majorité des cas unique [4]. Enfin l'efficacité clinique retrouvée dans le registre OFFHO 2005-2007 est évaluée à 66% [131].

a-2- Efficacité biologique :

Si l'efficacité clinique a été jugée devant l'arrêt ou la diminution du saignement, l'efficacité biologique a été déclarée devant l'amélioration voir la normalisation des paramètres hématologiques initialement perturbés suite à l'hémorragie.

Tableau IX: Etude comparative de l'évolution des paramètres hématologiques avant et après administration de rFVIIa rapportée dans notre série.

		Patientes									
		Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
avant rFVIIa	Hb	5g/dl	6,3g/dl	5,5g/dl	5,6g/dl	5g/dl	6,7g/dl	4,4g/dl	4,2g/dl	6,6g/dl	5,1g/dl
	Plq (/mm ³)	67.10	114.10 ³	92.10 ³	5.10 ⁴	23.10 ³	104.10 ³	109.10 ³	55.10 ³	1.10 ⁵	57.10 ³
	Fg(g/l)	1,3	---	---	1,07	2,4	0,9	1	---	2	0,36
	TP	38%	16%	31%	33%	75%	20%	77%	34%	50%	42%
	TCA	67"	---	105"	61"	38"	85"	45"	---	38"	40"
après rFVIIa	Hb	7 g/dl	10,5 g/dl	9,9 g/dl	8,6 g/dl	8,5 g/dl	6/8,5 g/dl	8,8 g/dl	6,7 g/dl	8,6 g/dl	7,5 g/dl
	Plq (/mm ³)	129.10 ³	26.10 ⁴	146.10 ³	111.10 ³	116.10 ³	34.10 ³ / 55.10 ³	96.10 ³	99.10 ³	116.10 ³	85.10 ³
	Fg (g/l)	3,65	3,5	5,1	3,6	3,8	1,6 /7	3,4	3	4,1	1,02
	TP	57%	95%	100%	54%	86%	40/73%	80%	59%	99%	78%
	TCA	43"	36,7"	42"	39"	35"	43"/35"	34"	51"	32"	34"

a-3- Impact sur la pratique des autres piliers de la prise en charge de l'HPP :

Ø Les traitements invasifs :

Dans le registre NEFOH 2000-2004 [4], les interventions hémostatiques, après administration du rFVIIa n'étaient pas rapportées dans 56% des cas. Par contre, concernant l'hystérectomie d'hémostase, elle a été notée dans 36% des cas avant administration de rFVIIa et dans 30% des cas après son administration.

Pour le registre OFFHO 2005-2007 [131], avant administration de rFVIIa, le taux de traitement conservateur par embolisation était de 26% et par ligature vasculaire était de 34%. Ces taux d'embolisation et de ligature vasculaire étaient plus faibles après administration de rFVIIa, avec des valeurs respectives de 15% et 8%, alors que l'hystérectomie d'hémostase a été réalisée avant administration de rFVIIa dans 36% des cas et dans 23% après son administration.

Ces données continuent à démontrer que la priorité du traitement conservateur reste de mise lorsque la situation hémodynamique de la patiente le permet [144]. A ce jour, il n'y a pas de données concernant l'administration « précoce » du NovoSeven® avant les gestes invasifs d'hémostase chirurgicale ou d'embolisation.

Aussi ces données ne permettent pas de conclure à une diminution du traitement radical en cas d'administration du rFVIIa [6]. Quoiqu'il en soit, l'hystérectomie d'hémostase reste d'actualité et essentielle dans le cadre d'une HPP non contrôlable [29].

Dans notre étude, avant administration de rFVIIa, le recours aux ligatures vasculaires était dans 40% des cas (soit 4 patientes), alors que pour l'hystérectomie il était de 30% (3 patientes). Cependant, après son administration aucune de ces techniques n'a été pratiquée.

Cela peut être expliqué par les indications très restreintes que prend le rFVIIa dans l'arsenal de prise en charge de l'HPP.

Ø Les besoins en produits sanguins labiles (PSL)

L'hémorragie du post-partum est une complication potentielle de tout accouchement et malgré d'importants progrès techniques et pharmacologiques, il reste actuellement de nombreuses situations dont le caractère hémorragique implique fréquemment la transfusion de produits sanguins labiles (PSL).

Les praticiens doivent tendre à réduire au maximum les déperditions sanguines afin d'éviter le recours à ces PSL. En effet, toute transfusion entraîne une augmentation de la morbidité et de la mortalité ainsi qu'un surcoût important [66]. Cet effort d'épargne sanguine repose actuellement sur la recherche d'un agent hémostatique qui soit sûr, facile à utiliser et capable d'initier le processus thrombotique local sans provoquer de thrombose artérielle ou veineuse généralisée [72-107].

Le rFVIIa est fréquemment administré afin de réduire les besoins en produits sanguins labiles lors des HPP sévères.

Tableau X: Les besoins en PSL avant et après administration
de rFVIIa selon les auteurs.

Auteur	période d'étude	Produits sanguins labiles (valeurs moyennes)	
		Avant	Après
ALFIVERIC [4]	2000-2004	13 CG/ 2 PFC/ 0 CP	3 CG/ 1 PFC/ 0,4 CP
AHONEN [2]	2005	20,5 CG/ 11,5 PFC/ 22,3 CP	3,8 CG/ 2,9 PFC/ 6,3 CP
RAPON [131]	2005-2007	8 CG/ 6 PFC/ 0 CP	4 CG/ 3 PFC/ 0 CP
BOMKEN[17]	2009	14 CG/ 4 PFC/ 1 CP	6 CG/ 0 PFC/ 0 CP
NOTRE ETUDE	2008-2011	9,5 CG/ 14,8 PFC/ 14,6 CP	1,8 CG/ 1,7 PFC/ 2 CP

Sobieszczyk [149] a montré une diminution des besoins en CGR de 12,5 CGR avant administration de rFVIIa à 5CGR après cette administration.

Les études suggèrent mais n'affirment pas une véritable efficacité du rFVIIa sur l'épargne des produits sanguins labiles [123].

Notre étude suggère une efficacité sur l'épargne transfusionnelle de produits sanguins labiles, l'hypothèse qui n'est pas encore véritablement éclaircie et nécessite encore des études plus élargies.

Néanmoins, Ahonen et al. Estiment qu'une dose de facteur VII recombinant (3600 euros pour une patiente de 70kg) revient au coût d'une transfusion de 50CGR, d'une procédure d'embolisation artérielle ou d'un séjour de 48 heures en réanimation en concluent que le prix du NovoSeven® ne saurait être un frein à son utilisation [2-3].

b- La posologie de rFVIIa au cours de la prise en charge des HPP :

La dose moyenne observée dans notre étude est de 83µg/kg [60µg/kg-100µg/kg]. Elle se rapproche des doses considérées comme optimales pour la prise en charge des HPP.

Dans les différentes publications de la littérature médicale, les doses employées varient de 20 à 120µg/kg sans qu'aucun lien entre la réponse clinique et la dose administrée n'ait pu être clairement établie [2-15-28-58-161]. Néanmoins, ces cas cliniques ou séries n'ont pas de méthodologie adéquate pour suggérer ou infirmer une relation dose-efficacité d'autant plus qu'aucune étude dose-réponse n'a été publiée dans cette indication.

Ainsi, la dose recommandée actuellement par l'AFFSAPS (Protocole thérapeutique temporaire) se situe plutôt dans la fourchette haute, à 90µg/kg, renouvelable une seule fois 1h plus tard en la majorant éventuellement jusqu'à 120µg/kg [57] (Annexe 2).

c- Conditions d'efficacité du rFVIIa recombinant :

De nombreux mécanismes interférant entre eux peuvent conduire à une coagulopathie : consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes lors de la formation de thrombus, dilution des facteurs de la coagulation par le remplissage vasculaire, anomalies métaboliques (acidose, hypothermie) affectant la coagulation [152]. L'association coagulopathie-acidose-hypothermie est ainsi appelée « triade létale » car elle s'accompagne d'une mortalité très élevée [103].

Plusieurs travaux ont souligné l'importance de correction préalable de certains paramètres à l'emploi du rFVIIa [66-105- 111- 112] :

- La correction de la crase (plaquettes > 50 G/l et fibrinogène > 0,5 g/l [idéalement > 1 g/l]).
- La lutte contre l'acidose (les troubles de la coagulation sont aggravés par l'acidose provoquée par une inadéquation des apports d'oxygène aux tissus).
- La correction de l'hypothermie semblant moins nécessaire. Meng et al. [112] aient montré que la correction de l'hypothermie n'est pas requise pour un fonctionnement correct du rFVIIa, mais pourtant, la température corporelle doit être maintenue au plus proche de la température physiologique, car même une réduction modeste de la température affecte les capacités des enzymes de la coagulation [101].
- Enfin, la calcémie doit aussi être corrigée puisque l'hypocalcémie est fréquemment constatée dans les hémorragies graves [159].

d- Place du FVIIa recombinant dans l'arbre décisionnel de prise en charge des hémorragies du post-partum :

Le délai optimal d'utilisation du rFVIIa reste encore un des éléments à éclaircir dans la gestion pratique des HPP graves.

Les auteurs finlandais proposaient l'utilisation du rFVIIa dès lors que le saignement dépassait 1,5 fois le volume sanguin maternel [2].

En termes de timing, il a été suggéré l'utilisation du rFVIIa en cas de saignement diffus et persistant malgré le recours aux utérotoniques et à la transfusion massive. Il serait indiqué avant le traitement de dernier recours qui est

l'hystérectomie d'hémostase ; en cas d'échec de l'embolisation ou avant celle-ci, lorsqu'elle est indiquée et non disponible immédiatement ; enfin ; en situation d'échec thérapeutique, après chirurgie première, voire même après reprise chirurgicale alors qu'aucun saignement franc n'a pu être individualisé [91].

Cependant, la littérature rapporte deux méthodes d'utilisation de rFVIIa dans les HPP:

Il peut être administré de manière prophylactique avant la réalisation d'une embolisation artérielle ou une ligature vasculaire chirurgicale ou de manière curative de dernier recours avant l'hystérectomie d'hémostase qui reste le traitement ultime des HPP [47].

Cette dernière utilisation reste la plus décrite dans la littérature médicale.

Dans notre étude, il a été rapporté deux cas d'utilisation du rFVIIa à but prophylactique qui se sont couronnés de succès. 5 utilisations étaient dans un but curatif après ligature vasculaire et avant hystérectomie, tandis qu'on a noté 3 cas d'administration du rFVIIa après hystérectomie dont 2 ont décédé.

En France, l'AFSSAPS a validé en décembre 2007 un protocole thérapeutique temporaire pour quatre ans d'utilisation du rFVIIa dans l'HPP ; et a prévu son emploi seulement après échec de ligature vasculaire ou d'embolisation, mais si possible avant hystérectomie d'hémostase [57].

e- Effets indésirables du FVIIa recombinant :

e-1- Evénements thromboemboliques :

Si la sécurité d'utilisation du rFVIIa dans le cadre de l'AMM est excellente, (23cas de complications thromboemboliques sur 140 000 administrations rapportés: sept cas d'infarctus du myocarde [IDM], quatre accidents vasculaires

cérébraux [AVC], quatre embolies pulmonaires, trois thromboses veineuses profondes, cinq cas de CIVD) [120-128-136], il n'en va pas de même pour les administrations hors AMM.

Depuis 2001, la grande majorité des publications consacrées à l'utilisation du rFVIIa dans l'HPP ont eu pour objectif la démonstration de son efficacité.

Des données récentes rappellent l'attention qui doit être portée à sa tolérance [51-66].

Un autre intérêt majeur de la tenue de notre étude est l'analyse des différentes complications, notamment thromboemboliques, observées chez les parturientes ayant bénéficié de rFVIIa dans le cadre des HPP sévères.

En effet, le rFVIIa par son mécanisme d'action pourrait être plus thrombogène chez des patients non hémophiles mais présentant un risque thromboembolique accru du fait de la grossesse et de l'HPP notamment. Il est donc apparu important de colliger ces événements indésirables [120].

Dans notre étude, 2 événements thromboemboliques ont été suspectés :

- Un cas de thrombose de la VCI suspecté qui n'a pas été confirmé (décès de la patiente avant la réalisation de l'écho-doppler veineux).
- Un cas d'ischémie cérébrale dont le délai tardif de survenue ne laisse pas prédire un lien de causalité entre l'administration du rFVIIa et cet événement.

Les différentes données publiées sur l'utilisation de facteur VIIa recombinant dans divers cas de coagulopathies y compris les traumatismes et lors de saignements majeurs dans le cadre d'HPP montrent que les événements thrombotique ne constituent pas un problème fréquent lors de l'utilisation de rFVIIa [53-103].

Il ne faut pas oublier qu'en obstétrique, la grossesse et le post-partum sont des périodes où la parturiente est quatre fois plus exposée à la survenue d'événements thromboemboliques [81-124].

Deux cas d'ischémie myocardique dont un avec une FEVG échographique évalué à 30% ont été relevés sur l'étude de PC. Karpati et un cas d'infarctus splénique chez une patiente ayant subi une ligature vasculaire abdominale. Indépendamment de l'administration du rFVIIa, il faut garder à l'esprit que l'HPP expose à un risque d'ischémie myocardique. Ce risque est d'autant plus élevé que l'intensité du choc hémorragique est importante [92].

Lors d'une grossesse non compliquée, le risque de thrombose veineuse profonde est de 1,36 pour 1000 accouchements [88]. Les facteurs de risque de survenue de thrombose veineuse profonde lors de la grossesse sont connus avec la thrombophilie en tête de liste, les antécédents de thrombose, le syndrome des antiphospholipides, les infections du post-partum mais aussi l'HPP sévère [11-33-87]. Jacobsen et al. retrouvent une multiplication par 4 du risque de survenue de thrombose veineuse profonde après une HPP sévère n'ayant pas nécessité de prise en charge chirurgicale. Ce risque est multiplié par 12, par rapport aux grossesses non compliquées, en cas d'HPP sévère ayant nécessité des actes chirurgicaux d'hémostase [86].

Le caractère procoagulant du facteur VIIa recombinant expose à un risque accru d'événements thromboembolique secondaires [156] ce qui n'avait pas été retrouvé dans des études expérimentales.

Aussi, dans le contexte de transfusions massives et de chirurgie du petit bassin, il est difficile d'isoler des critères d'imputabilité forts permettant d'établir la responsabilité du rFVIIa dans la genèse des événements thromboemboliques.

Z. Alfirevic et al. rapportaient, dans le registre NEFOH 2000-2004 [4-66], quatre thromboses veineuses profondes. C. Rapon rapporte dans le registre OFFOH 2005-2007 [131] 6 cas de thrombose veineuse profonde.

Les complications thromboemboliques (6%) observées chez des patientes ayant reçu le rFVIIa, dans la littérature, étaient dans la plupart des cas de survenue tardives. Ces événements thromboemboliques ne paraissent pas, pour le moment, être en faveur d'un rôle propre du rFVIIa. Néanmoins, une utilisation raisonnée de ce facteur est à préconiser.

Enfin, une revue récente de la littérature souligne le fait que les événements thromboemboliques secondaires à l'administration de rFVIIa semblent être sous-rapportés et nécessitent la mise en place d'une stratégie diagnostique de détection [85].

e-2- Autres effets indésirables :

Toujours dans le cadre des effets indésirables du rFVIIa, deux cas d'effets secondaires cutanés possiblement reliés à l'administration de rFVIIa ont été relevés dans le registre OFFHO [131] à type d'urticaire et de pemphigoïde bulleuse non connus antérieurement.

Comme tout médicament, le rFVIIa expose à des événements secondaires considérés comme peu graves à une fréquence de l'ordre de 10%. Cela va des nausées-vomissements au rash cutané en passant par des réactions allergiques ou encore la douleur au point d'injection. L'analyse des événements secondaires non thromboemboliques suite à l'administration de rFVIIa est le plus souvent délaissée au profit de l'étude des événements thromboemboliques veineux ou artériels [120].

CONCLUSION

L'hémorragie de la délivrance est une complication obstétricale grave qui représente la première cause de mortalité maternelle au Maroc. De ce fait, elle nécessite une prise en charge médicale et parfois invasive, chirurgicale et radiologique, dans sa forme sévère.

La réduction de la morbi-mortalité de l'HPP reste un des grands enjeux médicaux de notre époque. L'utilisation du rFVIIa semble être un moyen supplémentaire pour atteindre les objectifs. Depuis 2000, les publications se sont multipliées concernant son efficacité dans le traitement de l'HPP.

Pourtant, son administration soulève plusieurs problèmes, en particulier celui de son innocuité, de sa place dans l'arbre décisionnel des HPP, enfin de son coût. Ainsi, le rFVIIa ne doit pas être utilisé en première intention, c'est un traitement adjuvant qui ne doit pas retarder la prise en charge interventionnelle.

Cependant, dans des situations d'impasse thérapeutique, lorsque le pronostic vital est en jeu, le rFVIIa pourrait compléter précieusement l'arsenal actuellement disponible dans la prise en charge de l'hémorragie grave du post-partum.

RESUMES

RESUME

L'hémorragie grave du postpartum constitue la première cause de mortalité maternelle au Maroc ce qui rend sa prise en charge une responsabilité majeure. Le facteur VII activé recombinant, un agent pro-hémostatique, est proposé récemment comme traitement adjuvant aux traitements interventionnels dans la prise en charge de l'HPP sévère.

Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques de l'administration du rFVIIa et de montrer sa place dans l'arsenal actuel de prise en charge de l'HPP. Ainsi notre étude a analysé 10 cas d'utilisation du rFVIIa dans le cadre de l'HPP grave au service de réanimation obstétricale de la maternité du CHU IBN ROCHD de Casablanca de 2008 à 2010.

Nous avons constaté chez 8 patientes une efficacité du rFVIIa devant la diminution ou l'arrêt du saignement, la réduction des besoins transfusionnels et l'amélioration des paramètres biologiques de la coagulation. La dose moyenne utilisée était de 83µg/kg. Le rFVIIa a été indiqué dans un but curatif chez 8 patientes. Enfin notre étude suggère une bonne tolérance du rFVIIa en notant la suspicion de deux événements thromboemboliques.

L'essentiel à retenir, c'est que le rFVIIa n'est pas un traitement de première intention, mais une alternative qui peut être utilisée à dose unique renouvelable une seule fois si besoin.

Enfin, vu le risque thromboembolique, il faut préconiser une utilisation raisonnée de ce facteur.

SUMMARY

The severe postpartum hemorrhage is the principal cause of maternal mortality in Morocco which makes its management requests the main responsibility. The activated recombinant factor VII, a pro-hemostatic agent, is recently proposed as adjuvant treatment for interventional therapies in the management of severe PPH.

The purpose of this study is to describe the characteristics of the administration of rFVIIa and to clarify its current place in the arsenal of management of PPH. Thus, our study have analyzed 10 cases of using rFVIIa in the context of severe PPH inside the obstetric intensive care unit of the CHU Casablanca from 2008 to 2010.

We realized for 8 patients, an efficacy of rFVIIa to decrease or to stop bleeding, to reduce transfusion requirements and to improve the biological parameters of coagulation. The used median dose was 83 μ g/kg. rFVIIa has been indicated in a curative intent for 8 patients. Finally, our study suggests a good safety profile of rFVIIa since it has noted two suspicious thromboembolic events.

The most important to notice is that rFVIIa is not a first line treatment, however it may be used in single-dose renewable once in need.

Finally, Due to the risk of thromboembolism, we must advocate for sonable use of this factor.

ملخص

يعتبر النزيف الحاد بعد الولادة السبب الرئيسي لوفيات الأمهات بالمغرب مما يجعل التصدي له مسؤولية كبرى.

طرح مؤخرا العامل السابع النشيط المركب الذي يمثل عنصرا مواليا للمرقئ كعلاج مساعد للعلاجات المتعارف عليها لإدارة النزيف الحاد بعد الولادة.

الهدف من هذه الدراسة هو وصف خصائص استعمال العامل السابع النشيط المركب rFVIIa و إظهار مكانته في المخطط الحالي لعلاج النزيف الحاد بعد الولادة.

و هكذا اهتمت دراستنا بتحليل 10 حالات استعمال فيها العامل السابع النشيط المركب في سياق النزيف الحاد بعد الولادة داخل وحدة العناية المركزة للولادة بالمستشفى الجامعي ابن رشد بالفترة الممتدة بين 2008 و 2010.

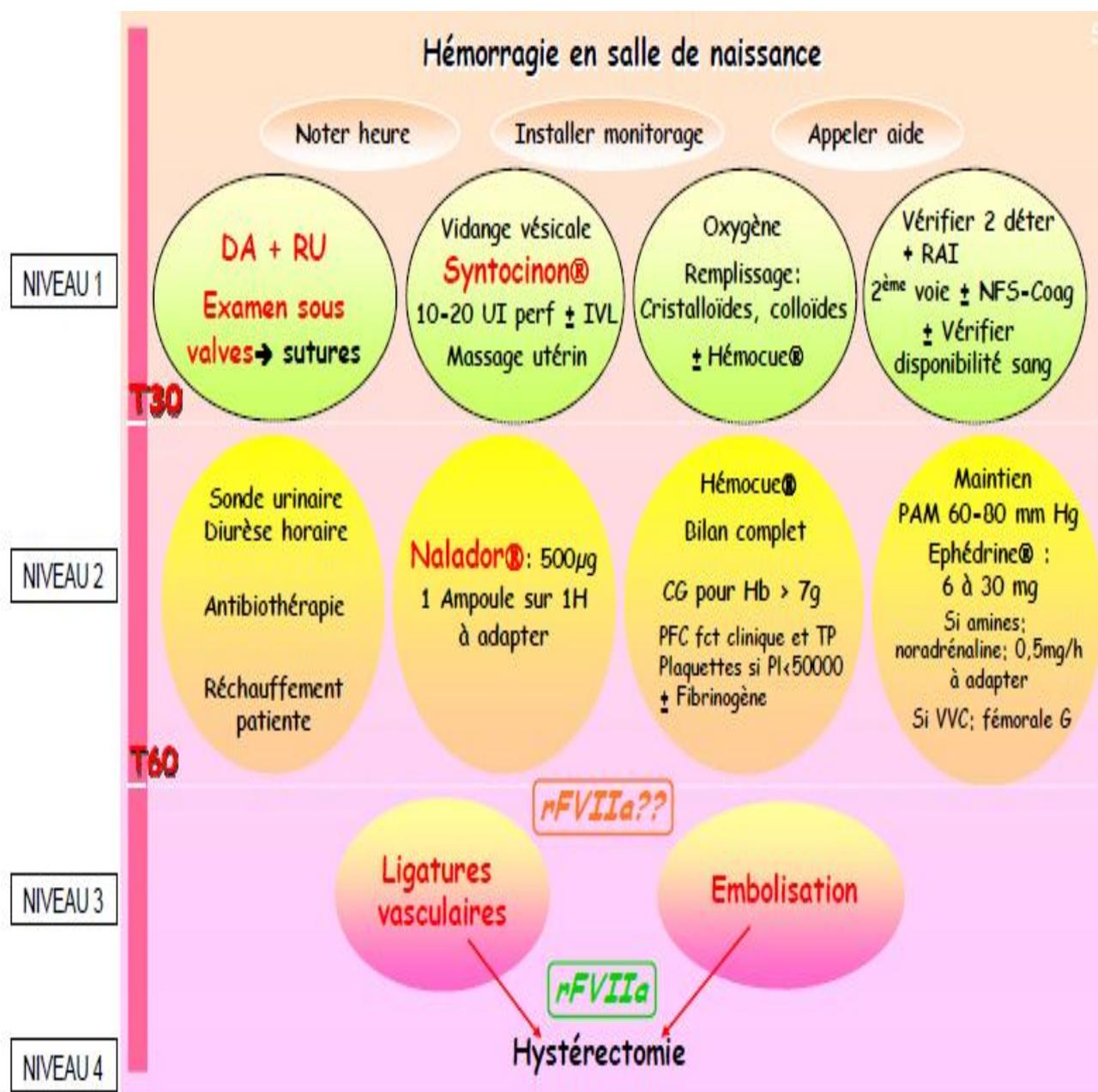
لاحظنا بالنسبة لثمانية حالات، فعالية العامل السابع النشيط المركب المتمثلة في خفض أو وقف النزيف، انخفاض المتطلبات من حيث نقل الدم و تحسين مؤشرات تخثر الدم. متوسط الجرعة المستعملة مثل $83\mu\text{g}/\text{kg}$ في حين أن الإستعمال كان لغرض علاجي بالنسبة لثمانية حالات. و قد افترضت دراستنا السلامة من حيث استعماله rFVIIa إذ أبرزت حالتين مشتبه فيهما للإسداد التجلطي.

النقطة المهمة تذكرها هو أن rFVIIa ليس بعلاج المرحلة الأولى و أنه يمكن استخدام جرعة واحدة قابلة للتجديد مرة واحدة إذا لزم الأمر.

وأخيرا نظرا لخطر الجلطات الدموية فإنه يجب علينا الإستخدام الحكيم لهذا العامل.

ANNEXES

ANNEXE 1



Annexe 1 (D'après FJ Mercier)

ANNEXE 2

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE AFFSAPS ET NOVOSEVEN®

Situation temporairement acceptable

NOVOSEVEN

Syndrome hémorragique en obstétrique:

Persistance-de l'hémorragie malgré une prise en charge conforme aux RPC de la HAS publiées en 2004 (incluant ocytotiques, révision de la filière génitale et utérine et sulprostone).

- après tentative de correction de l'hémostase (plaquettes > 50 000/mm³ et fibrinogène > 0.5 g/l)
- après embolisation et/ou ligatures vasculaires,
- et éventuellement avant hystérectomie.
- chez les patientes ne pouvant être incluses dans le PHRC en cours.

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration

La posologie' recommandée est de 60-90 µg/kg en une prise unique.

Dans une minorité de cas (environ 100/,) une deuxième dose pourrait être utile en supplément de mesures d'hémostase invasives maximales (embolisation

et/ou chirurgie, y compris hystérectomie si besoin) ne permettant pas d'obtenir seules le contrôle du saignement: dose identique ou légèrement supérieure (90 à 120 µ/kg), environ 1 h après la première dose, car le délai d'action est très court (de l'ordre de 15 à 30 minutes maximum).

Sauf déficit constitutionnel de l'hémostase (avec avis hématologique spécialisé), il n'y a pas d'indication à plus de 2 doses.

Il est recommandé d'y associer un contrôle optimal des facteurs d'échec potentiels:

- transfusion plaquettaire pour limiter la thrombopénie à 30-50.000/mm³
- réchauffement actif pour limiter l'hypothermie,
- remplissage-transfusion +/- traitement vasopresseur pour limiter le choc et l'acidose,
- prévention de l'hypocalcémie).

Contre-indications

Une hypersensibilité connue au principe actif, aux excipients, ou aux protéines de souris, de hamster ou aux protéines bovines peut constituer une contre-indication à l'utilisation de NovoSeven®.

Sécurité d'emploi et mises en garde

Dans les conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut être libéré de façon plus importante que la normale, il peut y avoir un risque potentiel de développement de thrombose ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven®. Ces situations peuvent se voir chez des patients présentant des signes d'athérosclérose sévère, un syndrome d'écrasement ure septicémie ou une CIVD.

Les effets indésirables observés sont rares (< 1/10 000). Quelques cas de thromboses artérielles et veineuses ont été rapportés.

Traitement associé

Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven® et des concentrés de facteurs de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée des concentrés de complexes prothrombiques, activés ou non, doit être évitée.

Il a été rapporté que les antifibrinolytiques diminuent les pertes sanguines liées à une intervention orthopédique et dans les zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. L'expérience dont on dispose concernant l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique et de NovoSeven® est toute fois limitée.

Grossesse et allaitement

Il ressort des études de reproduction chez l'animal que l'administration intraveineuse de NovoSeven® n'a pas d'effet sur le développement foetal, la fertilité ou la reproduction.

Les effets de NovoSeven® sur la reproduction ou sur le fœtus, lorsqu'il est administré à une femme enceinte ne sont pas connus. NovoSeven® ne devra être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.Afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans avec suivi des patients dans le registre européen géré par le Pr Frédéric Mercier (hôpital Antoine Béclère).

2. ARGUMENTAIRE

Le syndrome hémorragique en obstétrique concerne 5% des naissances en France. Les hémorragies du post-partum mettant en jeu le pronostic vital et requérant un traitement invasif (ligatures vasculaires chirurgicales ou embolisation, voire hystérectomie) concernent 1/1000 naissances environ.

En 2004, la HAS a publié des recommandations concernant la « Prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum (HPP) au moment de l'accouchement » [www.has-sante.fr – Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 (suppl. au n°8) © MASSON, Paris].

Il est recommandé de prendre en charge la patiente sur place (tous les centres faisant des accouchements en France sont capables de pratiquer soit une ligature des artères, soit une hystérectomie. Seuls quelques centres peuvent pratiquer une embolisation.

Le NovoSeven® utilisé en dernier recours permet d'arrêter le syndrome hémorragique dans la majorité des cas publiés :

- 5/11 patientes (Ahonen 2005),
- 38/39 patientes (Baudo 2006),
- 14/18 patientes (Pepas 2006),
- 18/25 patientes (Sobieszczyk 2006).

Le NovoSeven® doit être obtenu en dépannage si la pharmacie n'en détient pas.

A ce jour, il n'y a pas de données concernant l'administration « précoce » du NovoSeven® avant les gestes invasifs d'hémostase chirurgicale ou d'embolisation. Dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00370877?order=7>), une étude sur 3 ans

(2006-2009) est en cours dans cette situation. Elle prévoit d'inclure 84 patientes. Elle est coordonnée par le Dr Jean-Christophe Gris du CHU de Nîmes (les services investigateurs sont à l'AP-HP, à Lille, Montpellier, Nice, Nîmes et Genève). L'objectif de cette étude ouverte est d'évaluer l'effet de l'administration précoce du NovoSeven® après le début de l'hémorragie en comparaison à une administration de sauvetage pour éviter une hystérectomie. Après embolisation ou ligature.

En conclusion, bien qu'aucune étude randomisée comparative n'ait évalué l'effet du NovoSeven® dans cette situation, en raison de la gravité de la situation, l'administration de NovoSeven® est temporairement acceptable en cas de persistance de l'hémorragie malgré une prise en charge conforme aux RPC de la HAS publiées en 2004 (incluant ocytociques, révision de la filière génitale et utérine et sulprostone) :

- après tentative de correction de l'hémostase (plaquettes > 50 000mm³ et fibrinogène > 0,5g/l),
- après embolisation et/ou ligatures vasculaires,
- et éventuellement avant hystérectomie.

Une utilisation de NovoSeven® reste possible pendant ou après hystérectomie, si besoin.

Les patients bénéficiant de ce PTT, sont les patientes ne pouvant être incluses dans le PHRC en cours. Elles devront néanmoins être incluses dans le registre européen géré par le Pr Frédéric Mercier (Hôpital Antoine Bécîère) : « Observatoire Français d'utilisation du FVIIa dans les hémorragies obstétricales » (OFFHO).

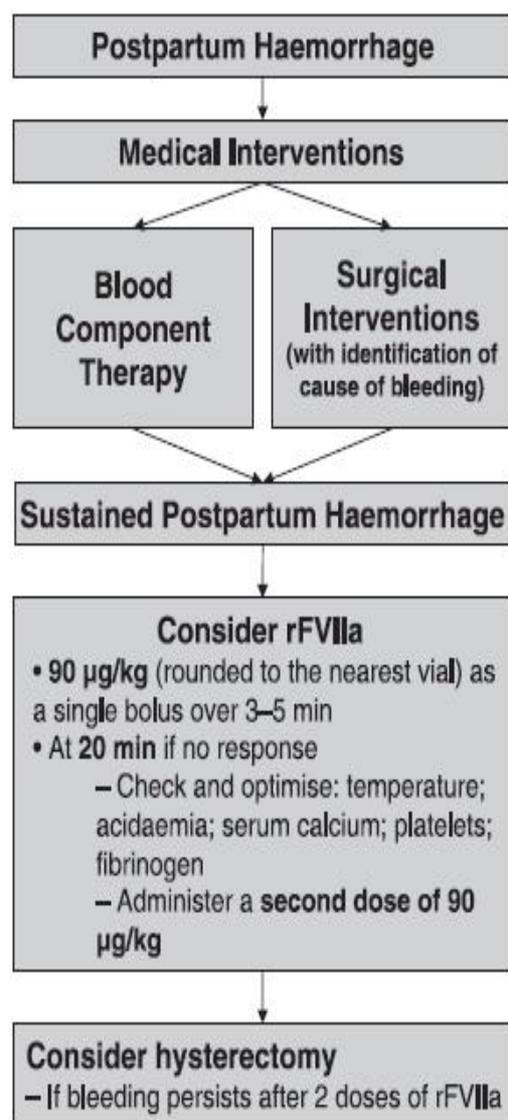
Effet du NovoSeven® en cas d'hémorragie du post-partum.

10	Type d'étude	Posologie	Critères d'évaluation	Résultats
Ahonen (2005)	Etude de cas : N = 12 patients Traitées pour hémorragie du post-partum en attente d'une hystérectomie	FVIIa : de 44µg/kg à 120µg/kg	- réduction des saignements	- 11 patients ont totalement (n = 5) ou partiellement (n = 6) répondu au rFVIIa - embolisation n = 4 Conclusion : le rFVIIa, en plus des techniques chirurgicales et médicales n'est pas le traitement définitif car l'embolisation artérielle peut être nécessaire dans certains cas.
Baudo (2006)	Analyse de la littérature (2001-2005) N = 39 patientes traitées pour hémorragie du post-partum après échec des traitements conventionnels y compris l'hystérectomie (n = 24) CIVD : n=18	FVIIa : 90µg/kg		- saignements réduits : 29 - saignements contrôlés : 9 - 1 échec Conclusion : le rFVIIa doit être administré le plus tôt possible avant la survenue de complications dues aux saignements sévères.
Pepas (2006)	Rétrospective Un cas rapporté (avec CIVD) et 17 autres cas de la littérature	FVIIa : De 16.7 à 120µg/kg		- 76% des cas contrôlés après une dose unique de rFVIIa - 2 doses de FVIIa contrôlent l'hémorragie sans complication thromboembolique - n = 15 (88%) : hémostase complète après traitement
Sobiezzczyk (2006)	Analyse de la littérature N = 25 patientes traitées après hémorragie du post-partum	FVIIa : de 1.2mg à 14.4mg Dose moyenne : 32.2µg/kg 20 patientes ont reçu une dose unique et 5 ont reçu 2 doses	- efficacité	- saignements arrêtés : 72% - saignements très réduits : 8% - saignements réduits : 16% - saignements augmentés : 4% - ↓ de la transfusion de produits sanguins : NS - pas d'évènement thromboembolique
Zarko Alfirevic (2008)	Registre Nord-européen (2000-2004) N = 113 Novoseven administré en curatif : n = 97 Novoseven administré en prophylaxie secondaire : n = 16	FVIIa	Evolution du saignement	Amélioration du saignement : - en curatif : 80% - en prophylaxie : 75% - échec : 13,8% <u>Tolérance</u> : - thromboembolie : n = 4 - infarctus : n = 1 - rash cutané : n = 1

ANNEXE 3

Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage :

Flow chart for management of PPH



INTERVENTIONS

(Notify local transfusion specialist of possible need for activation of Massive Blood Transfusion Protocol)

Medical:

- Treat: haemodynamic instability; hypothermia; acidosis
- Uterine massage / compression
- Uterotonic agents
- Coagulation studies and treat coagulopathy

Blood Component Therapy

- (a) 4 U packed red blood cells (PRBCs)
 - (b) Coagulopathy correction
 - 4 U PRBCs
 - 4 U FFP
 - Single adult dose of platelets
 - (c) Repeat PRBCs, FFP and platelets
 - (d) Administer calcium as appropriate
- Repeat (b) and (c) as necessary

Surgical (as available and appropriate)

- EUA and repair
- Uterine tamponade
- B-Lynch suture
- Arterial ligation
- Radiological arterial embolisation

Checklist for 'off-label' use of rFVIIa in obstetrics

- Remember the high risk of thromboembolism
- Consider physical measures for thromboprophylaxis
- Monitor all women for signs of improvement and adverse events.
- Report all patients receiving rFVIIa to the Haemostasis Registry (Monash University)

<http://www.med.monash.edu.au/epidemiology/traumaepi/haemostasis.html>

Flow chart for management of post-partum haemorrhage.

ANNEXE 4

OFFHO		Observatoire Français d'utilisation du rFVIIa dans les Hémorragies Obstétricales (OFFHO)		2006	
1. Informations patiente – Date de l'accouchement					
Initiale de nom de famille de la patiente		<input type="checkbox"/>	Age à l'accouchement (années)		<input type="text"/>
Nombre de naissances antérieures (à + de 24 semaines de grossesse)		<input type="checkbox"/>			
		OUI	NON		
Antécédent de Césarienne		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Antécédent d'hémorragie du post partum		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Antécédents médicaux		OUI	NON		
Thrombose artérielle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypertension artérielle connue		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Trouble de la coagulation connu		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Administration d'anticoagulants à dose préventive ou curative		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Pathologie médicale nécessitant un traitement		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<u>FICHE D'ACCOUCHEMENT</u>					
2. Mode d'accouchement :					
Accouchement voie basse		<input type="checkbox"/>	Extraction instrumentale		<input type="checkbox"/>
			Césarienne		<input type="checkbox"/>
3. Hémorragie et perte sanguine avant l'administration de rFVIIa					
Cause principale de l'hémorragie (l'hypothèse(s)-diagnostique(s) à ce moment là. Plusieurs réponses possibles)					
Hématome rétro-placentaire		<input type="checkbox"/>			
Placenta praevia		<input type="checkbox"/>			
Avorté utérin		<input type="checkbox"/>			
Déchirure/traumatisme de la fibre placentaire		<input type="checkbox"/>			
Rétention placentaire/placenta accretus		<input type="checkbox"/>			
Autre (préciser) : _____		<input type="checkbox"/>			
Perte sanguine estimée (L)		<input type="text"/> , <input type="text"/>			
Autres paramètres hématologiques (reporter la dernière valeur mesurée avant l'administration de rFVIIa)					
Hémoglobine (g/dL)		<input type="text"/> , <input type="text"/>			
Plaquettes (10 ⁹ /L)		<input type="text"/> , <input type="text"/>			
Fibrinogène (g/L)		<input type="text"/> , <input type="text"/>			
Temps de Cephaline Kaolin (rapport)		<input type="text"/> , <input type="text"/>			
D-dimères (µg/L)		<input type="text"/> , <input type="text"/>			
ENR		<input type="text"/> , <input type="text"/>			

OFFHO Observatoire Français d'utilisation du rFVIIa dans les Hémorragies Obstétricales (OFFHO) 2006

4. Complications obstétricales aiguës avant l'administration de rFVIIa

	OUI	NON
Pré-éclampsie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HELLP Syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sepsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CIVD aigue (fibrinogène < 1,5 g/l, plaquettes < 100 000/mm ³ et/ou TCC ou INR > 1,5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avortement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suspicion d'embolie amniotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Traitement de l'hémorragie et interventions avant l'administration de rFVIIa

Médicaments administrés	OUI	NON
Oxytocine IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergométrine IM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergométrine IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prostaglandine IM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prostaglandine IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Misoprostol oral (Cytotec®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Misoprostol vaginal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Misoprostol rectal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antifibrinolytiques (ex. acide tranexamique : Exacyl®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre (préciser) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interventions chirurgicales		
Révision scéne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Packing utérin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embolisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laparotomie (autre que résection de 0% à 20% du corps c-utérus)		
Ligature vasculaire (hypogastriques, utérines)	<input type="checkbox"/>	
Autres hémostatiques de lésions utérines	<input type="checkbox"/>	
Hystérectomie	<input type="checkbox"/>	
Autre (préciser) : _____	<input type="checkbox"/>	
Autre (préciser) : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anesthésie		
Anesthésie générale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rachidienne-peridurale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Administration continue de vasopresseurs IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventilation mécanique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre (préciser) : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OFFHO Observatoire Français d'utilisation du rFVIIa dans les Hémorragies Obstétricales (OFFHO) 2006

6. Solutés de remplissage et produits sanguins labiles administrés avant l'administration de rFVIIa

Concentrés de globules rouges (unités)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plaquettes (nombre de concentré plaquettaire)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plasma frais congelé (nombre)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cristalloïdes et colloïdes totaux	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fibrinogène (g)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres produits sanguins hémostatiques (si oui, préciser ci-dessous):	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Produit : _____	Unités	<input type="text"/>
Produit : _____	Unités	<input type="text"/>
Produit : _____	Unités	<input type="text"/>
		<input type="text"/>
		<input type="text"/>

7. Administration de rFVIIa et réponse

Première dose

Dose administrée $\mu\text{g/kg}$ total en mg

Poids estimé au moment de l'administration kg

Cette dose de rFVIIa a été administrée à titre : préventif/soutien curatif/dernier recours?

1. préventif/soutien - après un HPP traitement standard administré et jugé efficace mais le rFVIIa est ajouté - au cas où il pose problème les autres interventions (incluant l'administration effectuée au cours d'une hystérectomie obstétricale non compliquée).

2. traitement/dernier recours - après un HPP traitement standard administré et jugé inefficace, le rFVIIa est alors administré en surdosage (incluant l'administration visant à éviter une hystérectomie obstétricale en au cours de l'hystérectomie obstétricale chez une patiente instable susceptible de bénéficier de transfusions nécessaires).

Réponse après cette première dose

Élimination des saignements ou Aucune amélioration ou aggravation des saignements

Une dose supplémentaire a-t-elle été administrée ? OUI NON

Si OUI, veuillez compléter les informations suivantes :

Informations en cas de seconde dose (1)

Dose administrée $\mu\text{g/kg}$ total en mg

Cette dose de rFVIIa a été administrée à titre : préventif/soutien curatif/dernier recours?

Décalé depuis la dose précédente (minutes) _____

Réponse après cette seconde dose

Élimination des saignements ou Aucune amélioration ou aggravation des saignements

OFFHO Observatoire Français d'utilisation du rFVIIa dans les Hémorragies Obstétricales (OFFHO) 2006

7. Y-a-t-il eu des doses supplémentaires de rFVIIa et réponse (suite) OUI NON

Dose administrée par kg total au sang

Cette dose de rFVIIa a été administrée à titre : préventif/soutien curatif/dernier recours

Décalé depuis la dose précédente (minutes)

Réponse après cette seconde dose

Déclassement des saignements **gg** Aucune amélioration ou aggravation des saignements

8. Résultats cliniques globaux – après l'administration de rFVIIa

Perte sanguine estimée (L) ,

Autres paramètres hématologiques (reporter la 1^{re} valeur mesurée après l'administration de rFVIIa)

Hémoglobine (g/dL) ,

Plaquettes ($10^9/L$) ,

Fibrinogène (g/L) ,

Temps de Céphaline Koelin (rapport) ,

D-dimères ($\mu\text{g/L}$) ,

INR ,

9. Traitement de l'hémorragie et interventions après l'administration de rFVIIa

Médicaments administrés OUI NON

Oxytocine IV

Ergométrine IM

Ergométrine IV

Prostaglandine IM

Prostaglandine IV

Misoprostol oral (Cytotec®)

Misoprostol vaginal

Misoprostol rectal

Antifibrinolytiques (ex. acide tranexamique : Trasyol®)

Autre (préciser) : _____

OFFHO Observatoire Français d'utilisation du rFVIIa dans les Hémorragies Obstétricales (OFFHO) 2006

9. Traitement de l'hémorragie et interventions après l'administration de rFVIIa (suite)

Interventions chirurgicales		OUI	NON
Révision utérine		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Packing utérin		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embolisation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ligature (autre que cœlienne. Si OUI, continuer ci-dessous) :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ligature vasculaire (gynécologiques, utérines)	<input type="checkbox"/>		
Sutures hémostatiques de lésions utérines	<input type="checkbox"/>		
Hystérectomie	<input type="checkbox"/>		
Autre (préciser) : _____	<input type="checkbox"/>		
Autre (préciser) : _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anesthésie			
Anesthésie générale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rachidienne/péridurale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Administration centrale de vasopresseurs IV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventilation mécanique		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre (préciser) : _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Solutés de remplissage et produits sanguins labiles administrés après l'administration de rFVIIa

Concentrés de globules rouges (nombre)		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plaquettes (nombre de concentrés plaquettaires)		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plasma frais congelé (nombre)		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Calcium et vitamines K		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres produits sanguins de coagulation (si oui, préciser ci-dessous)		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Produit : _____	Unités	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Produit : _____	Unités	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Produit : _____	Unités	<input type="text"/>	<input type="text"/>

11. Durée d'hospitalisation et complications

Admission dans une unité de soins intensifs (Si OUI continuer ci-dessous) : NON OUI

Nombre de jours en soins intensifs

Complications		OUI	NON
Insuffisance rénale nécessitant une dialyse		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OFFHO Observatoire Français d'utilisation du rFVIIa dans les Hémorragies Obstétricales (OFFHO) 2006

	OUI	NON
Autre défaillance viscérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arrêt cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HELLP Syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suspicion d'embolie amniotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombose veineuse profonde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embolie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sepsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CVD sévères (Déséquilibre Ca^{2+} plasmatique $< 1,00$ mmol/l ou TCT $> 1,5$ ou DIL $> 1,5$)		
Mort maternelle (si OUI compléter les axes <i>trousser et discuter</i>) : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
Cause principale du décès : _____		
Décalé post-partum : _____ (jours) _____ (heures)		

12. Effets indésirables

Événements indésirables possiblement / probablement / certainement liés à l'utilisation du rFVIIa, à décrire :

	Évaluation de la relation avec le rFVIIa					
Événement 1 : _____	Possible	<input type="checkbox"/>	Probable	<input type="checkbox"/>	Certaine	<input type="checkbox"/>
Événement 2 : _____	Possible	<input type="checkbox"/>	Probable	<input type="checkbox"/>	Certaine	<input type="checkbox"/>
Événement 3 : _____	Possible	<input type="checkbox"/>	Probable	<input type="checkbox"/>	Certaine	<input type="checkbox"/>

Noter tout autre commentaire ou information dans l'espace ci-dessous.

Merci vous remercions d'avoir complété ce cahier d'observation.

Cahier d'observation complété par : (en majuscules s'il vous plaît !)

Nom : _____ Poste/fonction : _____

Date : ____/____/____ (j/m/a) TEL : _____

Email : _____ Hôpital : _____

BIBLIOGRAPHIE

- 1) AGUSTIN CONDE-AGUDELO, MD, JOSE M. BELIZAN ET AL.
Maternal Morbidity and Mortality Associated With Multiple Gestations.
Obstet Gynecol 2000; 95: 899-904.
 - 2) AHONEN J, JOKELA R.
Recombinant factor VIIa for life-threatening post partum haemorrhage.
Br J Anaesth 2005; 94: 592-595.
 - 3) AHONEN J, JOKELA R, KORTTILA K.
An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major postpartum haemorrhage.
Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 929-36.
 - 4) ALFIREVIC Z, ELBOURNE D, PAVORD S, BOLTE A, VAN GEIJN H, MERCIER F ET AL.
Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the northern European registry 2000-2004.
Obstet Gynecol 2007; 110:1270-1278.
 - 5) AOUINA .Y
Hémorragie du post partum immédiat
Thèse de médecine ; Casablanca 2007 : n°181.
 - 6) AYA G, LAVIGNE-LISSALDE G, DUPAIGNE D.
Place chronologique de l'administration du rFVIIa en sauvetage maternel dans l'hémorragie sévère du post-partum.
CHU Nîmes.
 - 7) BARBARINO-MONNIER P, BARBARINO A, BAYOUMEN F, BONNENFANT-MEZERAY V, JUDLIN P.
Hémorragies graves au cours de la grossesse et du post-partum. Choc hémorragique.
EMC-Obstétrique 1998 ; 5 : 82-92.
-

- 8) BARILLARI G, FRIGO MG, CASAROTTO M, FARNIA A, MASSE B, WETZL R AND AL.
Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from the Italian Registry. A multicentric observational retrospective study.
Thrombosis Research 2009.

 - 9) BARLETTA JF, AHRENS CL, TYBURSKI JG, WILSON RF.
A review of recombinant factor VII for refractory bleeding in non hemophilic trauma patients.
J. Trauma 2005; 58: 646-651.

 - 10) BASKETT TF, O'CONNELL CM.
Severe obstetric maternal morbidity: a 15-year population based study.
J Obstet Gynaecol 2005; 25:7-9.

 - 11) BATES SM, GREER IA, PABINGER I, SOFAER S, HIRSH J.
Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).
Chest 2008; 133(6): 844S-86S.

 - 12) BELOEIL H, BROSSEAU M, BENHAMOU D.
Transfusion of fresh frozen plasma (FFP): audit of prescriptions
Ann Fr Anesth Reanim 2001; 20: 686-692.

 - 13) BERETH J.
Les accidents de la délivrance.
Rev.fr.gynécol obstét 1994; 8(4): 489-494.

 - 14) BLONDE-ZOEDNEKINDT É, JAILLETTE E.
Mémoires pour le diplôme de spécialité en anesthésie-réanimation.
Lille: Université Lille II 2010.
-

- 15) BOEHLLEN F, MORALES MA ; FONTANA P, RICOU B, IRION O, MOERLOOSE P.
Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa : case report and review of literature.
BJOG 2004 ; 111(3) :284-287.
- 16) BOFFARD KD, RIOU B, Warren B, CHOONG PI, RIZOLI S, ROSSAINT R ET AL.
Recombinant factor VII as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients : tow parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials.
J Trauma 2005 ; 59(1) : 8-15.
- 17) BOMKEN C, MATHAI S, BISS T, LOUGHNEY A, HANLEY J.
Recombinant Activated Factor VII (rFVIIa) in the Management of Major Obstetric Haemorrhage: A Case Series and a Proposed Guideline for Use.
Inter Obstet Gynecol 2009; 10(1115): 1-8.
- 18) BONNAR J.
Massive obstetric haemorrhage.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000 ; 14 : 1-18.
- 19) BONNET MP, TESNIERE A, MIGNON A.
Transfusion for post-partum haemorrhage: What's new in 2011?
Transfus Clin Biol 2011; 10(1016) : 4.
- 20) BOSCH J, THABUT D, BENDTSEN F, D'AMICO G, ALBILLOS A, GONZALEZ ABRAIDES J ET AL.
Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis : a randomized, double-blind trial.
Gastroenterology 2004 ; 127(4) : 1123-1130.
-

- 21) BOULAY G, HAMZA J.
Prise en charge anesthésique en cas d'hémorragie du post-partum qui persiste ou qui s'aggrave malgré les mesures initiales.
J Gynécol Obstét et Biol Reprod 2004 ; 33(8) : 80-88.
- 22) BOUMA LS, BOLTE AC, VAN GEIJN HC.
Use of recombinant activated factor VII in massive postpartum haemorrhage.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;137(2):172-7.
- 23) BOUVIER-COLLE MH, OULD EL JOUD D, VARNOUX N, GOFFINET F, ALEXANDER S, BAYOUMEU F ET AL.
Evaluation of the quality of care for severe obstetrical haemorrhage in three French regions.
BJOG 2001; 108 (9): 898-903.
- 24) BOUWMEESTER FW, JONKHOFF AR, VERHEIJEN RHM, GEIJN HP VAN.
Successful treatment of life-threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII.
Obstet Gynecol 2003; 101(6): 1174-1176.
- 25) BOYER-NEUMANN C.
Coagulation et grossesse.
EMC hématologie 2005; 132-143.
- 26) BOYER-NEUMANN C, MERCIER FJ, VEYRADIÈRE A.
Facteur VII active recombinant (NovoSeven®) : indications et limites.
Réanimation 2006 ; 15 : 576-583.
- 27) BRANCH DW, RODGERS GM.
Recombinant activated factor VII : a new weapon in the fight against hemorrhage.
Obstet Gynecol 2003; 101(6) : 1155-1156.
-

- 28) BRICE A, HILBERT U, ROGER-CHRISTOPH S, FERNANDEZ H, DUMENIL AS, DESCORPS-DECLERE A, ET AL.
Recombinant activated factor VII as a life-saving therapy for severe postpartum haemorrhage unresponsive to conservative traditional management.
Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23(11): 1084-1088.
- 29) CASTANEDA S, KARRISON T, CIBILS LA.
Peripartum hysterectomy.
J Perinat Med 2000; 28(6):472-481.
- 30) CEVERA R, BUCCIARELLI S, PLASIN M, GO´MEZ-PUERTA JA, PLAZA J, PONS-ESTEL G, ET AL.
Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) : descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry".
J Autoimmun 2009; 32: 240-245.
- 31) CHAMOUCARD V, LIENHART A, ESSNER MS, MOREAU S, NEGRIER C, NAGEOTTE A.
Le Facteur VII activé recombinant Eptacog Alpha (Activé) : Novoseven®.
Lyon Pharmaceutique 2000 ; 51(3): 145-163.
- 32) CHARBIT B, MANDELBROT L, SAMAIN E, BARON G, HADDAOUI B, KEITA H, ET AL.
The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage.
J Thromb Haemost 2007; 5(2): 266-273.
- 33) CHAULEUR C, COCHERY-NOUVELLON E, MERCIER E, AYA G, MARES P, MISMETTI P, ET AL.
Analysis of the venous thromboembolic risk associated with severe postpartum haemorrhage in the NOHA First cohort.
Thromb Haemost 2008; 100(5): 773-779.
-

- 34) CHO JH, JUN HS, LEE CN.
Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery.
Obstet Gynecol 2000; 96(1):129-131.
- 35) CHOWDHURY P, SAAYMAN AG, PAULUS U, FINDLAY GP, COLLINS PW.
Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients.
Br J Haematol 2004 ; 125(1) :69-73.
- 36) CNGOF.
Recommandations pour la pratique clinique: Hémorragies du post-partum immédiat. Texte des recommandations.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004; 33(8):4S130-4S136.
- 37) COURBIERE B, BRETTE F, PORCU G, GAMERRE M, BLANC B.
Conservative treatment of placenta accreta.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2003; 32(6): 549-54.
- 38) COURTOIS L, BECHER P, MIOT S, MAISONNETTE-ESCOT Y, SAUTTIERE JL, BERTHIER F ET AL.
Life-threatening postpartum hemorrhage and recombinant activated factor rFVIIa NovoSeven use.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007; 36(1): 78-82.
- 39) DELANNOY B, LEVRAT B, CHAMOUCARD V, AULAGNER G, PERDRIX JP, NEGRIER C, ALLAOUCHICHE B.
Le facteur VII activé recombinant hors Autorisation de mise sur le marché à l'heure de la tarification à l'activité : enquête de pratique
Ann Fr Anesth Réanim 2007 ; 26 : 774-779.
- 40) D'ERCOLE C, SHOJAI R, DESBRIERE R, CRAVELLO L, BOUBLI L.
Surgical management of primary postpartum hemorrhage.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004; 33(8): 4S103-4S119.
-

- 41) DE REVEL T, DOGHMI K.
The Normal Haemostatic Process.
EMC-Dentisterie 2004 ; 1(1) :71-81.
- 42) DIEMUNSCH P, WIESEL ML.
Aprotinine, domaines d'application potentiels.
Obstétrique Aprotinine, dix années d'expérience Paris.
Création Relation Impression 2000: 79-81.
- 43) DIPROSE P, HERBERTSON MJ, O'SHAUGHNESSY D, GILL RS.
Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery : randomized double-blind placebo-controlled pilot study.
Br J Anaesth 2005 ; 95(5) : 596-602.
- 44) DOUMOUCHTSIS S, PAPAGEORGHIU A, ARULKUMARAN S.
Systematic review of conservative management of post-partum haemorrhage: what to do when medical treatment fails.
Obstetrical and Gynecological Survey 2007; 62: 540-547.
- 45) DOUMOUCHTSIS S, PAPAGEORGHIU A, VERNIER CETAL.
Management of post-partum haemorrhage by uterine balloon tam-ponade: prospective evaluation of effectiveness.
Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87: 849-855.
- 46) DREYFUS M, BEUCHER G, MIGNON A, LANGER B.
Initial management of primary postpartum hemorrhage.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004; 33(8): 4S57-4S64.
- 47) DUCARME G, BARGY S, GROSSETTI A, BOUGEOIS B, LEVARDON M, LUTON D.
Surgical management of peripartum hemorrhage: a retrospective study.
Gynecol Obstet Fertil 2007; 35(12): 1209-1214.
-

- 48) DUCLOY-BOUTHORS. A.-S, BLONDE-ZOONEKYND. E, JAILLETTE.E, RICHART. P, BARRE-DROUARD. C ET AL.
Transfusion et hémorragie du post-partum.
Transfusion Clinique et Biologique 2010; 17 : 273-278.
- 49) DUCLOY-BOUTHORS A.-S, PROVOST-HELOU N, POUGEOISE M, TOURNOYS A, DUCLOY JC , SICOT J, DEPRET S, SUBTIL D, FOURRIER F.
Prise en charge d'une hémorragie du post-partum.
Réanimation 2007; 16(5) : 373-379.
- 50) DUPONT C, TOUZET S, COLIN C, DENEUX-THARAUX C, RABILLOUD M, CLEMENT HJ, ET AL.
Incidence and management of postpartum hemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France.
Int J Obstet Anesth 2009; 18: 320-327.
- 51) EDITORIAL.
Le rFVIIa dans le traitement de l'hémorragie du post-partum : évaluer le rapport bénéfice/risque.
Ann Fr Anesth Réanim 2010; 29: 673-675
- 52) EIGENBROT C.
Structure, function and activation of coagulation factor VII.
Curr Protein Pept Sci 2002; 3(3):287-299.
- 53) ERHADTSEN E.
Ongoing NovoSeven trials.
Intensive Care Med 2002; 28(2): S248-255.
- 54) ERHARDTSEN E, NILSSON P, JOHANNESSEN M, THOMSEN MS.
Pharmacokinetics and safety of FFR-rFVIIa after single doses in healthy subjects.
J Clin Pharmacol 2001; 41(8): 880-885.
-

- 55) FEERASTA. SH, MOTIEI. A, MOTIWALA. S, ZUBERI. NF
Uterine atony at a tertiary care hospital in Pakistan: a risk factor analysis.
J Pak Med Assoc 2000; 50(4):132-6.
- 56) FRANCHINI M AND AL.
Haemostasis and pregnancy.
Thromb Haemost 2006; 95:401-413.
- 57) FRANCHINI M, FRANCHI M, BERGAMINI V, MONTAGNANA M, SALVAGNO GL,
TARGHER G, ET AL.
The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage.
Clin Obstet Gynecol 2010; 53:219-227.
- 58) FRANCHINI M, FRANCHI M, BERGAMINI V, SALVAGNO GL, MONTAGNANA M,
LIPPI G. A
Critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening
obstetric postpartum hemorrhage.
Semin Thromb Hemost 2008 ; 34:104-112.
- 59) FRANCHINI M, LIPPI G, FRANCHI M.
The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological
haemorrhage.
BJOG 2007; 114(1): 8-15.
- 60) FRANCHINI M, MANZATO F, SALVAGNO GL, LIPPI G.
Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe
bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic
review.
Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18(7):589-593.
-

- 61) FRIDBERG MJ, HEDNER U, ROBERTS HR, ERHARDTSEN E.
A study of the pharmacokinetics and safety of recombinant activated factor VII in healthy Caucasian and Japanese subjects.
Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16(4): 259-266.
- 62) FRIEDERICH PW, HENNY CP, MESSELINK EJ, GEERDINK MG, KELLER T, KURTH KH ET AL.
Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomized trial.
Lancet 2003; 361 (9353): 201-205.
- 63) FURIE B, FURIE BC.
Mechanisms of thrombus formation.
N Engl J Med 2008; 359 (9): 938-949.
- 64) GAUTAM A AND AL.
Hypogastric artery ligation: a new perspective.
J Gynecol Surg 1993; 9: 35-42.
- 65) GAYAT E, MOREL O, DAALOUL W, ROSSIGNOL M, LE DREF O, PAYEN D ET AL.
Hémorragies en obstétrique.
Anesthésie-Réanimation 2009 ; 36(10) : 820.
- 66) GEIGER A, COLLANGE O, SAMIN J, MEYER A, FREYS J, POTTECHER T.
Efficacité et tolérance du facteur VIIa recombinant dans l'hémorragie grave du post-partum : à propos d'un cas et revue de la littérature.
Ann Fr Anesth Reanim 2010 ; 29 : 728-731.
- 67) GODFREY CD, ZBELLA EA.
Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyoma.
Obstet Gynecol 2001; 98 (5 Pt 2): 950-952.
-

- 68) GOFFINET F.
Hémorragies obstétricales du post-partum.
Flammarion Médecine-Sciences, ed. Traité d'Obstétrique Paris 2003: 932-946.
- 69) GOFFINET F, MERCIER F, TEYSSIER V, PIERRE F, DREYFUS M, MIGNON A, ET AL.
Postpartum haemorrhage : recommendations for clinical practice by the CNGOF
(Decembre 2004).
Gynecol Obstet Fertil 2005; 33(4): 268-274.
- 70) GONZALEZ EA, MOORE FA, HOLCOMB JB ET AL.
Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive
transfusion.
J Trauma 2007; 62: 112-9.
- 71) GOUDEMAND J.
Le facteur VII activé recombinant : un nouveau traitement de l'hémophilie.
Transfus Clin Biol 1998; 5: 21-26.
- 72) GROUNDS M.
Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and
trauma: a review.
Blood Reviews 2003; 17: S11-S21.
- 73) GUNGORDUK K, YILDIRIM G, ASICIOGLU O, GUNGORDUK OC, SUDOL- MUS S,
ARK C.
Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective
Cesarean section: a prospective, randomi- zed, double-blind, placebo-
controlled study.
Am J Perinatol 2010; doi:10.1055/s-0030-1268238.
-

- 74) HARBER C, LEVY D, CHIDAMBARAM S ET AL.
Life threatening broncho-spasm after intramuscular carboprost for post partum haemorrhage.
BJOG 2007; 114: 366-368.
- 75) HARPER CM, MCNICHOLAS T, GOWRIE-MOHAN S.
Maintaining perioperative normothermia.
BMJ 2003; 326: 721-722.
- 76) HARROP-GRIFFTH W.
Ephedrine is the vasopressor of choice for obstetric regional anaesthesia.
Int J Obstet Anaesth 2002; 11: 275-81.
- 77) HAYMAN RG, ARULKUMARAN S, STEER PJ.
Uterine compression sutures: surgical management of postpartum haemorrhage.
Obstet Gynecol 2002; 99:502-506.
- 78) HAYNES J, LAFFAN M, PLAAT F.
Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage.
Inter J Obstet Anesth 2007; 16 : 40-49.
- 79) HEDNER U.
Mechanism of action of recombinant activated factor VII: an update.
Semin Hematol 2006; 43(1):105-107.
- 80) HEDNER U, GLAZER S, PINGEL K, ALBERTS KA, BLOMBACK M, SCHULMAN S ET AL.
Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy.
Lancet 1988 ; 2(8621) :1193.
-

- 81) HEIT JA, KOBBERVIG CE, JAMES AH, PETTERSON TM, BAILEY KR, MELTON LJ ET AL.
Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : a 30-year population-based study.
Ann Intern Med 2005 ; 143(10) : 697-706.
- 82) HOFFMAN M, MONROE DM.
A cell-based model of hemostasis.
Thrombosis and hemostasis 2001; 85(6) :958-965.
- 83) HOFFMAN M, MONROE DM, 3RD, ROBERTS HR.
Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets : thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII.
Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9 (1): S61-S65.
- 84) HOFMEYER G, GULMEZOGLU A.
Misoprostol for prevention and treatment of post-partum haemorrhage.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22: 1025-1041.
- 85) HSIA CC, ZURAWSKA JH, TONG MZ, ECKERT K, MCALISTER VC, CHIN-YEE IH.
Recombinant activated factor VII in the treatment of non-haemophilia patients: physician under-reporting of thromboembolic adverse events.
Transfus Med 2009; 19(1): 43-49.
- 86) JACOBSEN AF, SKJELDESTAD FE, SANDSET PM.
Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study.
J Thromb Haemost 2008; 6(6): 905-912.
-

- 87) JAMES AH.
Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy.
Am J Med 2007; 120(2): S26-34.
- 88) JAMES AH, JAMISON MG, BRANCAZIO LR, MYERS ER.
Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period:
incidence, risk factors and mortality.
Am J Obstet Gynecol 2006; 194(5): 1311-5.
- 89) JANSEN AJ, VAN RHENEN DJ, STEEGERS EA ET AL.
Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components.
Obstet Gynecol Surv 2005; 60: 663-71.
- 90) JOHANSSON PI, STENSBALLE J, ROSENBERG I ET AL.
Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured
abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice.
Transfusion 2007; 47: 593-8.
- 91) KARALAPILLAI D, POPHAM P.
Recombinant factor VIIa in massive postpartum haemorrhage.
Int J Obstet Anest 2007;16:29-34.
- 92) KARPATI PC, ROSSIGNOL M, PIROT M ET AL.
High incidence of myocardial ischemia during postpartum hemorrhage.
Anesthesiology 2004; 100: 30 - 36.
- 93) KEY NS, ALEDORT LM, BEARDSLEY D, COOPER HA, DAVIGNON G, EWENSTEIN BM
ET AL.
Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant
factor VIIa (Novoseven) in haemophilia with inhibitors.
Throm Haemost 1998; 80(6): 192-198.
-

- 94) LABATTAGLIA MP., MBBS, IHLE B, MD, FJFICM.
Recombinant Activated Factor VII: Current Perspectives and Epworth Experience.
Heart Lung and Circulation 2007; 16: S96-S101
- 95) LANGER B, BOUDIER E, HABERSTICH R, DREYFUS M.
Prise en charge obstétricale en cas d'hémorragie du post-partum qui persiste malgré les mesures initiales ou qui est grave d'emblée.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33:4S73-4S79.
- 96) LEDEE N, VILLE Y, MUSSET D, MERCIER F, FRYDMAN R, FERNANDEZ H.
Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 94(2): 189-196.
- 97) LEVI M, PETERS M, BULLER HR.
Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review.
Crit Care Med 2005; 33(4): 883-90.
- 98) LINDLEY CM, SAWYER WT, MACIK BG, LUSHER J, HARRISON JF, BAIRD-COX K ET AL.
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa.
Clin Pharmacol Ther 1994; 55(6): 638-663.
- 99) LISSALDE-LAVIGNE G, AYA G.
Recombinant human activated factor VII as salvage therapy in women with severe postpartum hemorrhage.
Valable sur: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00370877?order=7>.
-

- 100) LODGE JP, JONAS S, OUSSOULTZOGLOU E, MALAGO M, JAYR C, CHERQUI D ET AL.
Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection : a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial.
Anesthesiology 2005 ; 102(2) : 269-75.
- 101) LUNA G, MAIER R, PAVLIN G.
Incidence and effect of hypothermia in seriously injured patients.
J Trauma 1987;27:1014-8.
- 102) LYNN M, JEROUKHIMOV I, JEWELWICZ D, POPKIN C, LOHNSON EW, RASHID QN ET AL.
Early use of recombinant factor VIIa improves mean arterial pressure and may potentially decrease mortality in experimental hemorrhagic shock : a pilot study.
J Trauma 2002 ; 52(4) : 703-707.
- 103) LYNN M, JEROUKHIMOV I, KLEIN Y, MARTINOWITZ U.
Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients.
Intensive Care Med 2002 ; 28(2) : S241-7.
- 104) MANGANO DT, TUDOR IC, DIETZEL C.
The risk associated with aprotinin in cardiac surgery.
N Engl J Med 2006; 354: 353-365.
- 105) 105) MANNUCCI PM, LEVI M.
Prevention and treatment of major blood loss.
N Engl J Med 2007; 356:2301-1.
- 106) MARTEL MJ.
Directives cliniques de la SOGC: choc hémorragique.
J Obstet Gynecol Can 2002; 24: 512-20.
-

107) MARTINOVITZ U, KENET G, SEGAL E, LUBOSHITZ J, LUBETSKY A, INGERSLEV J AND AL.

Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma.

J Trauma 2001; 51: 431-8.

108) MAYER SA.

Recombinant activated factor VII for acute intracerebral haemorrhage.

Stroke 2007; 38(2): 763-767.

109) MAYER SA, BRUN NC, BEGTTRUP K, BRODERICK J, DAVIS S, DIRINGER MN ET AL.

Recombinant activated factor VII for acute intracerebral haemorrhage.

N Engl J Med 2005; 352(8): 777-85.

110) MCCORMICK ML, SANGHVI HC, KINZIE B, MCLNTOSH N.

Preventing postpartum hemorrhage in low-resource setting.

Int J Gynaecol Obstet 2002; 77(3):267-275.

111) MCMORROW RCN, RYAN SM, BLUNNIE WP, BOWEN M, CARTON EG, GARDINER G, GEARY M, LOUGHREY JPR.

Use of recombinant factor VIIa in massive post-partum haemorrhage.

Eur J Anaesthesiol 2008; 25: 293-298.

112) MENG ZH, WOLBERG AS, MONROE 3rd DM, HOFFMAN M.

The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients.

J Trauma 2003; 55: 886-91.

113) MERCIER FJ, VAN DE VELDE.

Major obstetric hemorrhage.

Anesthesiol Clin 2008; 26: 53-66.

114) MIGNON A, DREYFUS M, OZIER Y.

Anesthesiologists at the initial stage of postpartum hemorrhage.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33(8): 4565-4572.

115) MIGUIL M, SALMI S, MOUSSAID I, BENYOUNES R.

Insuffisance rénale aiguë hémodialysée en obstétrique.

Néphrologie & Thérapeutique 2011; 458: 4.

116) MOK M, HEIDEMANN B, DUNDAS K ET AL.

Interventional radiology in women with suspected placenta accreta undergoing caesarean section.

IJOA 2008; 17: 255-261.

117) MOSCARDO F, PEREZ F, DE LA RUBIA J, BALERDI B, LORENZO JI, SENENT ML, ET AL.

Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII.

Br J Haematol 2001; 114(1): 174-176.

118) MOUSA HA, CORDING V, ALFIREVIC Z.

Risk factors and interventions associated with major primary postpartum hemorrhage unresponsive to first-line conventional therapy.

Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87(6):652-61.

119) MOUSA HA, WALKINSHAW S.

Major postpartum haemorrhage.

Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13(6):595-603.

120) O'CONNELL KA, WOOD JJ, WISE RP, LOZIER RP, BRAUN MM.

Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa.

Jama 2006; 295(3): 293-298.

121) O'LEARY JA AND AL.

Uterine artery ligation in the control of obstetric hemorrhage.

J Reprod Med 1995; 40(3):189-193.

122) OYELESE Y, SCORZA WE, MASTROLIA R, SMULIAN JC.

Postpartum hemorrhage.

Obstet Gynecol Clin North Am 2007; 34(3):421-441.

123) OYELESE Y, SMULIAN JC.

Placenta previa, placenta accrete and vasa previa.

Obstet Gynecol 2006; 107(4): 927-941.

124) PABINGER I, GRAFENHOFER H, KAIDER A, KYRLE PA, QUEHENBERGER P, MANNHALTER C AND AL.

Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis.

J Thromb Haemost 2005; 3(5): 949-954.

125) PADMANABHAN A, SCHWARTZ J, AND SPITALNIK S.L.

Transfusion therapy in postpartum hemorrhage

Semin Perinatol 2009 ; 33:124-127.

126) PEPAS LP, ARIF-ADIB M, KADIR RA.

Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation.

Obstet Gynecol 2006; 108 (3Pt2): 757-761.

127) PHILLIPS LE, MCLINTOCK C, POLLOCK W, GATT S, POPHAM P, JANKELOWITZ G, ET AL.

Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand haemostasis registry.

Anesth Analg 2009; 109: 1908-15.

128) PLAAT F.

Recombinant factor VIIa should be used in massive obstetric haemorrhage.
Int J Obstet Anesth 2007;16: 354-7.

129) POON MC, DEMERS C, JOBIN F, WU JW.

Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glazmann thrombasthenia.
Blood 1999; 94(11):3951-3.

130) RAOBAIKADY R, REDMAN J, BALL JA, MALONEY G, GROUNDS RM.

Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pevis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.
Br J Anaesth 2005; 94(5): 586-91.

131) RAPON C, ROGER-CHRISTOPH S, BONNET MP, LE GOUEZ A, MERCIER FJ.

Utilisation du facteur VII active dans les hémorragies du post-partum (HPP) : registre français « OFFHO », période 2005-2007.
Ann Fr Anesth Reanim 2008; 27S: R345.

132) REFERENTIEL DE BON USAGE, COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS.

Protocoles thérapeutiques temporaires (en ligne).

Disponible sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/1/camm/cr-amm-071202.pdf>

133) REPRODUCTIVE HEALTH PROGRAMME, NHSQIS.

Scottish Confidential Audit of Severe Maternal Morbidity.
5th Annual Report 2007.

- 134) REYAL F, DEFFARGES J, LUTON D, BLOT P, OURY JF, SIBONY O.
Hémorragie grave du post partum. Etude descriptive à la maternité de l'hôpital Robert-Debré.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 :358-364.
- 135) ROBERTS I, EVANS P, BUNN F, KWAN I, CROWHURST E.
Is the normalisation of blood pressure in bleeding trauma patients harmful.
Lancet 2001;357(9253) :385-387.
- 136) ROBERTS HR, MONROE DM, 3rd, HOFFMAN M.
Safety profile of recombinant factor VIIa.
Semin Hematol 2004 ; 41(1 Suppl 1) : 101-8.
- 137) ROSSIGNOL M, FIGUET S, BENLOLO S, PAYEN D.
Prise en charge anesthésique des hémorragies du post partum.
In: Conférences d'actualisation de la SFAR 2004.
- 138) ROTT H, TROBISCH H, KRETZSCHMAR E.
Use of recombinant factor VIIa, Novoseven, in the management of acute haemorrhage.
Curr Opin Anaesthesiol 2004 ; 17(2):159-163.
- 139) SARFATI R, MARECHAND M, MAGNIN G.
Comparaison des déperditions sanguines lors des césariennes et lors des accouchements par voie basse avec épisiotomie.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1999; 28: 48-54.
- 140) SEARLE E, PAVORD S, ALFIREVIC Z.
Recombinant factor VIIa and other pro-haemostatic therapies in primary postpartum haemorrhage.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008 ; 22(6) : 1075-1088.
-

- 141) SEGAL S, SHEMESH IY, BLUMENTAL R, YOFFE B, LAUFER N, MANKUTA D, ET AL.
The use of recombinant factor VIIa in severe postpartum hemorrhage.
Acta Obstet Gynecol Scand Aug 2004;83(8):771-2.
- 142) SELO-OJEME DO, OKONOFUA FE.
Risk factors for primary postpartum haemorrhage. A case control study.
Arch Gynecol Obstet 1997 ; 259(4) :179-87.
- 143) SERGENT F, RESCH B, VERSPYCK E, MARPEAU L.
Prise en charge chirurgicale des hémorragies sévères du post-partum
Annales de chirurgie 2006 ; 131: 236-243.
- 144) SERGENT F, RESCH B, VERSPYCK E, RACHET B, CLAVIER E, MARPEAU L.
Intractable postpartum haemorrhages: where is the place of vascular ligations, emergency peripartum hysterectomy or arterial embolization?
Gynecol Obstet Fertil 2004; 32(4): 320-329.
- 145) SHAKUR H, ROBERTS I, BAUTISTA R, CABALLERO J, COATS T, DEWAN Y ET AL.
Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH- 2): a randomised, placebo-controlled trial.
Lancet 2010; 376(9734): 23-32.
- 146) SHEINER E, SARID L, LEVY A, SEIDMAN DS, HALLAK M.
Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study.
J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 18 (5):149-154.
- 147) SHIN RK, STECKER MM, IMBESI SG.
Peripheral nerve ischaemia after internal iliac artery ligation.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:411-412.
-

148) SIE P, CLAEYSSENS S.

Mécanismes d'action pro-hémostatique du facteur VIIa recombinant.

Hématologie 2003 ;203-212.

149) SOBIESZCZYK.

Utilisation clinique du facteur VIIa recombinant- Audit.

Acta obstetrica et gynecologica 2006; 85:1239-1247.

150) SOLA MC, DEL VECCHIO A, EDWARDS TJ, SUTTNER D, HUTSON AD, CHRISTENSEN RD.

The relationship between hematocrit and bleeding time in very low birth weight infants during the first week of life.

J Perinatol 2001 ; 21 : 368-371.

151) SOUBRA SH, KALAPALATHA K, GUNTUPALLI MD.

Critical illness in pregnancy: an overview.

Crit Care Med 2005; 33:10S248-10S255.

152) SPAHN DR, ROSSAINT R.

Coagulopathy and blood components transfusion in trauma.

Br J Anaesth 2005; 95:130-9.

153) SUBTIL D, SOMME A, ARDIET E, DEPRET-MOSSER S.

Recommandations de pratique clinique. Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en terme de santé et facteurs de risque avant l'accouchement.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33(8):4S9-4S16.

154) TANCHEV S, PLATIKANOV V, KARADIMOV D.

Administration of recombinant factor VIIa for the management of massive bleeding due to uterine atonia in the post-placental period.

Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84(4) :402-403.

155) TESSIER V, PIERRE F.

Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33(8):4S29-4S56.

156) THOMAS GO, DUTTON RP, HEMLOCK B, STEIN DM, HYDER M, SHERE-WOLFE R ET AL.

Thromboembolic complications associated with factor VIIa administration.

J Trauma 2007 ; 62(3) : 564-549.

157) TOURNE G, COLLET F, LASNIER P, SEFFERT P.

Usefulness of a collecting bag for the diagnostic of post-partum hemorrhage.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33(3):229-234.

158) VALERI CR, CASSIDY G, PIVACEK LE, RAGNO G, LIEBERTHAL W, CROWLEY JP ET AL.

Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss.

Transfusion 2001; 41: 977-983.

159) VIVIEN B, LANGERON O, MORELL E, DEVILLIERS C, CARLI PA, CORIAT P ET AL.

Early hypocalcemia in severe trauma.

Crit Care Med 2005; 33:1946-52.

160) WELLINGTON K, WAGSTAFF AJ.

Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia.

Drugs 2003; 63: 1417-1433.

161) WELSH A, MCLINTOCK C, GATT S, SOMERSET D, POPHAM P, OGLE R.

Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage.

Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008; 48 (1): 12-6.

162) WISE A, CLARK V.

Challenges of major obstetric haemorrhage.

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010; 24:353–365.

163) ZHANG WH, DENEUX-THARAUX C, BROCKLEHURST P, JUSZCZAK E, JOSLIN M,
ALEXANDER S.

Effect of a collector bag for measurement of postpartum blood loss after vaginal delivery: cluster randomised trial in 13 European countries.

BMJ 2010; 340:293.

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب و الصيدلة بفاس



أطروحة رقم 11/

سنة 2011

مكانة العامل السابع النشيط المركب
في علاج النزيف الحاد بعد الولادة
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/04/15

من طرف

السيد كنون محمد أمين
المزاداد في 04 ماي 1983 بلييج (بلجيكا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات الأساسية :

نزيف - بعد الولادة - ولادة - العامل السابع النشيط المركب - تجلط الدم - إرقاء - وفيات - تخدير - إنعاش

اللجنة

الرئيس	{	السيد لحسين بارو أستاذ في علم الإنعاش و التخدير
المشرف	{	السيد سعيد سالمى أستاذ في علم الإنعاش و التخدير
الأعضاء	{	السيد عبد العزيز بناني أستاذ في علم أمراض النساء و التوليد
		السيد رشيد شرقاب أستاذ في علم الإنعاش و التخدير
		السيد مصطفى هراندو أستاذ في علم الإنعاش و التخدير
		السيد مصطفى هراندو أستاذ في علم الإنعاش و التخدير