La prise en charge anesthésique de l'hémorragie maternelle

Sandra Lesage
Anesthésiologiste CHUSJ
Professeure agrégée de clinique
Directrice de programme
Novembre 2023

CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier universitaire mère-enfant
Pour l'amour des enfants
Université de Montréal

Objectifs

1. **Réviser les particularités de l'hémorragie maternelle;**
2. **Revoir les principales étiologies de l'hémorragie maternelle;**
3. **Établir une prise en charge structurée de l'HPP sévère;**

Préparation
Anticipation
Évaluation/Dx
Réanimation
Traitements

Réviser les particularités de l'hémorragie maternelle;

DÉFINITIONS

- **Définition Hémorragie Post Partum**
  - **Quantité**
    - **Mineure; 500-1000 ml**
    - **Modérée; 1000-2000 ml**
    - **Sévère; > 2000 ml**

- **Hémorragie Massive**
  - **Pertes sanguines objectivées ou anticipées > 40% du volume sanguin circulant**
  - **Perte sanguine rapide ≤ 3 heures**
  - **Saignement incontrôlé**

Rani. J Clin Diagn Res 2017;11(2):QE01-0

TERRAIN

- **Particularités de la femme enceinte**
  - **Hypercoagulabilité**
  - **Débit sanguin utérin élevé**

- **À la délivrance**
  - **Contraction myomètre**
  - **Augmentation activité plaquett**
  - **Vasoconstriction**
  - **Activité fibrinolytique**
  - **Relâche massive de facteurs de coagulation**

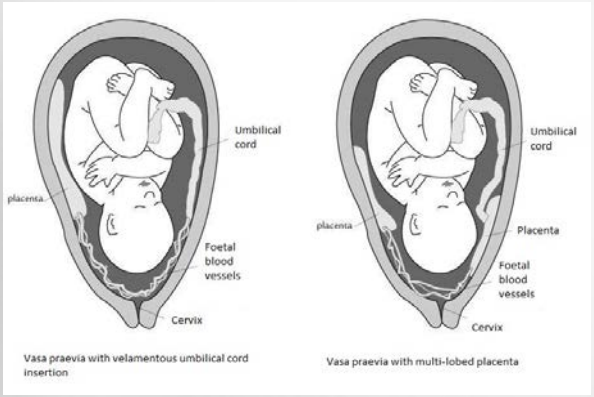
Hypoperfusion (saignement): Activité fibrinolytique

McLintock. J Thromb Haemost 2011;9:1441-51
Hellengren. Semin Thromb Hemost 2003;29:125-30

Revoir les principales étiologies de l'hémorragie maternelle;

ÉTIOLOGIES

- **Antépartum**
  - **Placenta previa**
  - **Décollement placentaire**
  - **Rupture utérine**
  - **Vasa Previa**



→ s'intéresser au bien-être fœtal…

- **Postpartum**
  - **Tonus**
  - **Tissus**
  - **Traumatisme**
  - **Thrombine/anomalie de la coagulation**

Tonus

Étiologie #1
70% des cas

- **Atonie**
  - **Distension utérine**
  - **Entrave à l'involution utérine**
  - **Désensibilisation oxytocine**
  - **Diminution/épuisement tonus utérin**
- **Attention; en HPP si l'atonie n'est pas l'étiologie primaire, elle s'ajoute souvent en cours de route…**
- **Importance du massage bi-manuel**
  - **Stimule les prostaglandines endogènes**

Tissus

Étiologie #3
10% des cas

- **Tissus ou rétention de produits de conceptions**
  - **Rétention placentaire**
    - **Incarcération**
    - **Adhérence**
  - **Anomalie d'insertion**
  - **Rétention cotylédons**
  - **Caillots non éliminés**
- **Importance de l'inspection placentaire et de l'évaluation manuelle sous échographie au besoin**

Tissus

Placenta previa

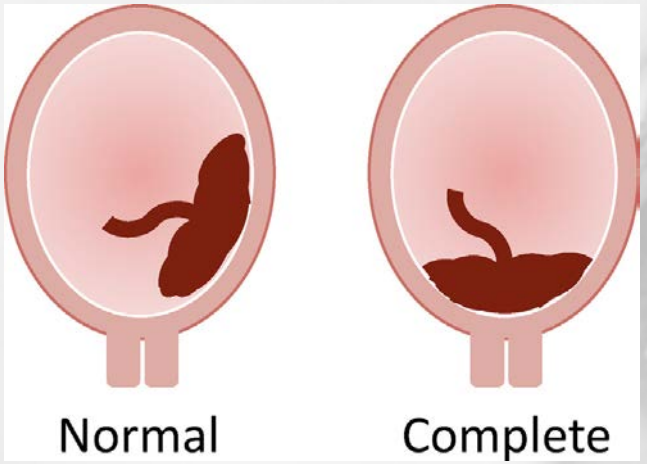


Fig. 1. Placenta previa describes a condition whereby the placenta partially or completely covers the cervix.

Incision transplacentaire
Contraction utérine moins efficace
Risque anomalie d'accreta

TABLE 37.1 **Risk for Placenta Accreta in Patients with Placenta Previa: Relationship to Number of Prior Cesarean Deliveries**

Number of Prior Cesarean Deliveries	% of Patients with Placenta Accreta
0	3
1	11
2	40
3	61
4 or more	67

Modified from Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1226–1232.

Chestnut's Obstetric Anesthesia 6e edition

Tissus

Placenta accreta

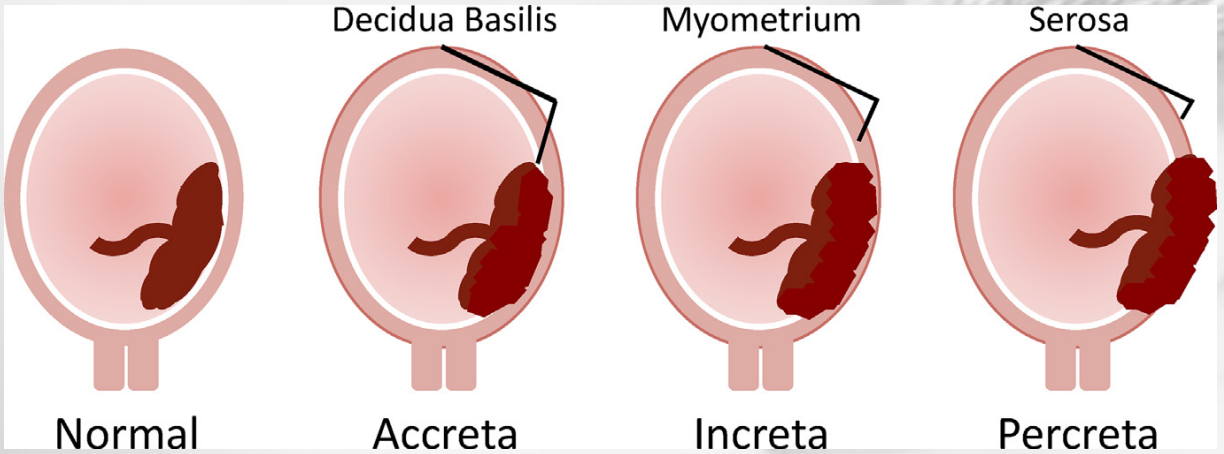


Fig. 2. Placenta accrete occurs when all or part of the placenta attaches abnormally to the myometrium. The 3 grades of abnormal placental attachment are defined according to the depth of uterine invasion.

Césarienne ≈ 35 sem
Multiples façons de gérer;
Hystérectomie d'emblée
Hystérectomie à distance
Conservateur

Anticipation;

- **Planifier le geste chirurgical**
- **Envisager une prophylaxie avec des ballons/ligatures**
- **Être prêt à la réanimation sanguine**
- **Disposer d'options pour une prise en charge invasive de l'hémorragie massive**

Traumatisme

Étiologie #2
20% des cas

- **Passage vaginale**
  - **Forceps/Macrosomie… → hématomes**
  - **Épisiotomie**
- **Chirurgicale**
  - **Lacération artères utérines**
  - **Varices**
- **Inversion utérine**

Vulvaire
(br a honteuse)
Vaginale
(br descendante a. utérine)
Rétropéritonéale
(br a hypogastrique)

Thrombine

Étiologie #4
< 1% des cas

- **Préexistante à l'accouchement**
  - **Conditions hématologiques**
    - **Héréditaires; vWF, hémophilie A**
    - **Acquises; PTI, prééclampsie/HELLP, hématome rétro-placentaire, CIVD sur MFIU**
  - **Anticoagulant**
- **En cours d'accouchement**
  - **Embolie liquide amniotique**
  - **Saignement massif; dilution-consommation**

Établir une prise en charge structurée de l'hémorragie sévère;

I- PRÉPARATION (Structure)

- **Protocoles & Algorithmes**
- **Accès rapide; médication & plateaux**
- **ÉquipeS de support**
  - **Équipe de réanimation/banque de sang**
  - **Équipe de gynéco**
  - **Centre de référence**
- **Simulation**
- **Débriefing post événement & Qualité de l'acte**

Federspiel et al. Am J Obstet Gynecol MFM 2023;5(2):100740
Cpsi icsp octobre 2016
Lyndon. California Maternal Quality Care Coll. 2015

II- ANTICIPATION (Accès)

- **En amont; identification des facteurs de risque**
  - **Évaluation pré-anesthésique**
  - **Liste vérification pré-chirurgicale**

2/3 des HPP surviennent SANS facteur de risque

- **Plan**
  - **Gestion du sang**
  - **Plan anesthésique; voie d'accès & technique anesthésique**
  - **Lieux & l'organisation**
  - **Transfert**

Baird. Anesthesiology Clin 2017;35:15-34
Main. Obstet Gynecol 2015; 126(1): 155-62
Girard. Curr Opin Anesthesiol 2014;27:267-74

Facteurs de risque

Tableau 1 : Facteurs de risque grossesse/admission (Lyndon et al., 2015)

Faible	Moyen	Élevé
Aucune incision utérine antérieure	Naissance(s) par césarienne antérieure(s) ou chirurgie utérine	Placenta prævia, placenta bas
Grossesse unique	Grossesse multiple	Soupçon de placenta accreta, percreta, increta
≤ 4 accouchements vaginaux antérieurs	> 4 accouchements vaginaux antérieurs	Hématocrite < 30 ET autres facteurs de risque
Aucun trouble de saignement connu	Chorioamnionite	Plaquettes < 100 000
Aucun antécédent d'hémorragie postpartum	Antécédent d'hémorragie postpartum	Saignement actif
	Fibromes utérins de bonne dimension	Coagulopathie connue

D'autres **facteurs de risque peuvent se développer durant le travail**, tels que :

- Prolongation du deuxième stade.
- Administration prolongée d'oxytocine.
- Saignement actif.
- Chorioamnionite.
- Traitement de sulfate de magnésium.

D'autres facteurs de risque d'hémorragie découlant du processus de naissance **au troisième stade du travail / en postpartum**, comprennent :

- Naissance assistée par les forceps ou la ventouse obstétricale
- Naissance par césarienne (surtout la césarienne d'urgence/non élective)
- Rétention placentaire

Ressources d'amélioration pour les préjudices à l'hôpital; Hémorragie obstétricale CPSI ICSP Oct 2016

Utérotoniques

- **Première ligne**
  - **Prophylaxie <u>après</u> la naissance**
  - **Ne pas attendre le clampage du cordon**
  - **Favoriser le tonus utérin → Éviter l'HPP**

- **Deuxième ligne**
  - **Risque élevé d'HPP**
  - **Tonus utérin inadéquat (subjectif)**
  - **Saignement**

Heesen. Anaesthesia 2019;74:1305-1319
WHO; Uterotonics for prevention HPP 2018

Utérotoniques

TABLE 37.3 Drug Therapy for Uterine Atony

Agent	Dose and Route	Relative Contraindications	Side Effects	Notes
Oxytocin	0.3–0.9 IU/min IV infusion	None	Tachycardia Hypotension Myocardial ischemia Free water retention	Short duration of effect
Ergonovine or methylergonovine	0.2 mg IM	Hypertension Preeclampsia Coronary artery disease	Nausea and vomiting Arteriolar constriction Hypertension	Long duration of action May be repeated once after 30 minutes
15-Methylprostaglandin $F_{2\alpha}$	0.25 mg IM	Reactive airway disease Pulmonary hypertension Hypoxemia	Fever Chills Nausea and vomiting Diarrhea Bronchoconstriction	May be repeated every 15 minutes up to 2 mg
Misoprostol[a]	600–1000 μg PR, sublingual, or buccal	None	Fever Chills Nausea and vomiting Diarrhea	Off-label use

IM, Intramuscular; *IV,* intravenous; *PR,* per rectum.

[a]Meta-analysis indicates that misoprostol does not provide benefit and increases adverse effects when administered to women with postpartum hemorrhage who are already being treated with high-dose oxytocin.[111]

Oxytocin & Carbetocin

- **Mécanismes**
  - **Stimule directement les récepteurs oxytocin**
  - **Stimule la relâche prostaglandine PGF2α**
- **Effets secondaires**
  - ☠ **Danger bolus oxytocin > 5 IU**
  - **Effet antidiurétique**
- **Comparaison; Carbetocin 100ug ≅ Oxytocin 5 IU**
  - **Durée d'action 5hrs (vs 1h30)**
  - **Débute en 2 minutes, ½ vie 40 min (vs 1à6 min)**
  - **Diminue le risque HPP en césarienne versus $$$**
  - **Ne mobilise pas de voie veineuse**

Lavoie. Anesth Analg 2015;121:159-64
Farina. South African Medical Journal 2015;105:271-4
Su. Cochrane Database of Systemic Reviews 2012; CD005457
Gimpl. Physiological Reviews 2001;81:629-83

Utérotoniques Première ligne

First-line drugs

Oxytocin

Elective caesarean section	Intrapartum caesarean section
Bolus 1 IU oxytocin; start oxytocin infusion at 2.5–7.5 IU.h^{-1} (0.04–0.125 IU.min^{-1}).	3 IU oxytocin over ≥ 30 s; start oxytocin infusion at 7.5–15 IU.h^{-1} (0.125–0.25 IU.min^{-1}).
If required after 2 min, give a further dose of 3 IU over ≥ 30 s.	
Consider second-line agent early in the event of failure of this regimen to produce sustained uterine tone.	
Review the patient's clinical condition before discontinuing the infusion; this will usually be between 2 h and 4 h after commencement.	

Alternative – carbetocin

Elective caesarean section	Intrapartum caesarean section
100 μg over ≥ 30 s.	100 μg over ≥ 30 s.
Smaller doses (as low as 20 μg) may be sufficient; in this case, doses can be repeated if required, up to 100 μg.	Do not exceed 100 μg – if required move to second-line drug.
Do not exceed 100 μg – if required move to second-line drug.	

Heesen. Anaesthesia 2019;74:1305-1319

Oxytocin & Collège Royal

The effects of oxytocin on the pulmonary and systemic circulation have been measured in a study using pulmonary artery catheterisation. A 10 IU bolus of oxytocin was followed by a 40% decrease in femoral artery pressure, and a 59% and 40% decrease in systemic and pulmonary vascular resistance, respectively, after 30 s. Heart rate increased by 31% and stroke volume by 17%, and cardiac output increased by 54%. At 150 s after injection, pulmonary artery and pulmonary wedge pressure had increased by 33% and 35%, respectively. However, all women in this study had undergone general anaesthesia, which limits comparability with women having regional anaesthesia [38].

Slow administration of oxytocin results in less cardiovascular effects. A 5 IU dose administered as an infusion over 5 min was associated with a 5 mmHg reduction in mean arterial pressure and a 10 beats.min^{-1} increase in heart rate, compared with a 27 mmHg decrease and a 17 beats.min^{-1} increase seen after the same 5 IU dose given as a bolus [39]. Repeated doses of oxytocin are associated with an attenuated cardiovascular effect, possibly from receptor desensitisation [37].

Heesen. Anaesthesia 2019;74:1305-1319

Utérotoniques Deuxième ligne

Second-line drugs

These drugs should be considered for both prophylaxis and treatment of postpartum haemorrhage.

Consider early use in the event of failure of first-line drugs to produce sustained uterine tone.

Depending on local availability, the following drugs can be used:

1. Ergometrine (ergonovine) 200–500 μg/methylergometrine (methylergonovine) 200 μg: i.m., or slow i.v. in exceptional circumstances; may be repeated after 2 h.
2. Misoprostol 400–600 μg: sublingual, rectal, vaginal, oral; repeat after 15 min if required, maximum dose 800 μg.
3. Carboprost 250 μg: i.m. or intramyometrial (contraindicated i.v.); up to every 15 min if required, maximum eight doses.
4. Sulprostone 500 μg: i.v. at 100 $\mu g.h^{-1}$; maximum dose 1500 μg.

Consider early use of adjunctive medication to counter adverse effects, for example, antiemetics.

Further uterotonic administration (third-line drugs) should be considered within a multimodal postpartum haemorrhage regimen (pharmacology/haematology and antifibrinolysis/surgery/interventional radiology).

Heesen. Anaesthesia 2019;74:1305-1319

III- ÉVALUATION

- **Reconnaître l'hémorragie**
- **Quantifier**
  - **Saignement**
    - **Évaluation visuelle / évaluation mesurée**
    - **Évaluation retardée via le statut hémodynamique**
    - **Évaluation objective; HémoCue®, FSC, Coagulogramme**
  - **Hémodynamie**
- **Qualifier**
- **Hypothèses de travail partagées**

30 min

Utérotonique

#2ième voie
Volume
Sang; réserve
Labos/artère?
Anesthésie?

Gallos et al. NEJM 2023;389:11-21
Federspiel et al. Am J Obstet Gynecol MFM 2023;5(2):100740
Bienstock et al. N Engl J Med 2021;384(17): 1635-45

Table 1
Classes of hemorrhagic shock

	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blood loss (mL)	Up to 750	750–1500	1500–2000	>2000
Blood loss (% of blood volume)	Up to 15%	15%–30%	30%–40%	>40%
Pulse rate	<100	100–120	120–140	>140
Blood pressure (mm Hg)	Normal	Normal	Decreased	Decreased
Pulse pressure (mm Hg)	Normal	Decreased	Decreased	Decreased
Respiratory rate	14–20	20–30	30–40	>35
Urine output (mL/h)	>30	20–30	5–15	Negligible
Mental status	Slightly anxious	Mildly anxious	Anxious, confused	Confused, Lethargic
Fluid replacement	Crystalloid	Crystalloid	Crystalloid + blood	Crystalloid + blood

Table 2
Signs and symptoms of blood loss with obstetric hemorrhage in the healthy parturient

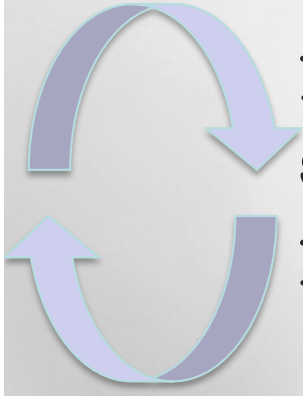
Blood Loss (mL)	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	Heart Rate (bpm)	Symptoms
1000	>100	<100	Palpitations, lightheadedness
1500	90–100	100–120	Weakness, diaphoresis
2000	70–80	120–140	Restlessness, confusion, pallor
3000	50–70	>140	Lethargy, air hunger

Baird. Anesthesiology Clin 2017;35:15-34

IV- DIAGNOSTIC commun

- **Point de départ; diagnostic commun**

- **Réévaluations <u>fréquentes</u> du diagnostic**



  - **Pertes sanguines objectivées + hémoglobines sériées**
  - **Évolution vers une CIVD;**
    - **Visuelle + coagulogrammes sériés/fibrinogène + FSC**
    - **(TEG®, ROTEM® - fib-tem)**
  - **Évolution vers anomalies électrolytiques**
  - **Données cliniques autres…**

Pacheo. Sem Perinatology 2019;22-26
Snegovskikh. J Clin Anesth 2018;44:50-56
Guash. Med Intensiva 2016;40(5):298-310

V- TRAITEMENTS INITIAUX

30 min

Échographie

Préparation SOP

Réanimation; anticiper

- **Volume**
- **Acide tranexamique**

Sang demandé
Artère; labos
Anesthésie

Traitement curatif de l'hémorragie

- **Contraction utérine**
  - **2ième ligne utérotonique**
  - **Curetage**
- **Examen vaginal**

Réa – Anesthésie?

- **Anesthésie régionale résiduelle…**
- **Anesthésie pour geste technique**
  - **Instabilité HD proscrit ALR**
    - **Majoration de l'instabilité**
    - **Pas de protection voies aériennes**
    - **Coagulopathie probable**
  - **Induction stable**
  - **Halogénés proscrits**

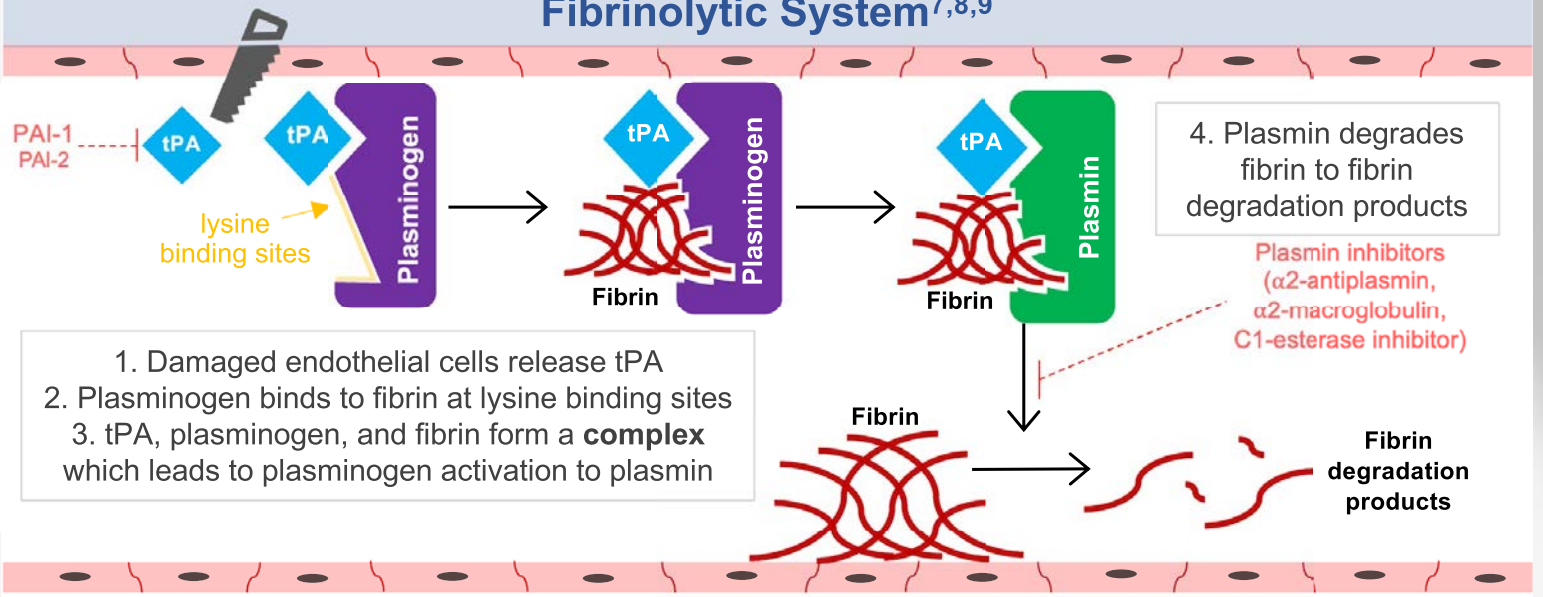
Sentilhes. Eur J Obstet Gynecol 2016;198:12-21

Réa - Volume

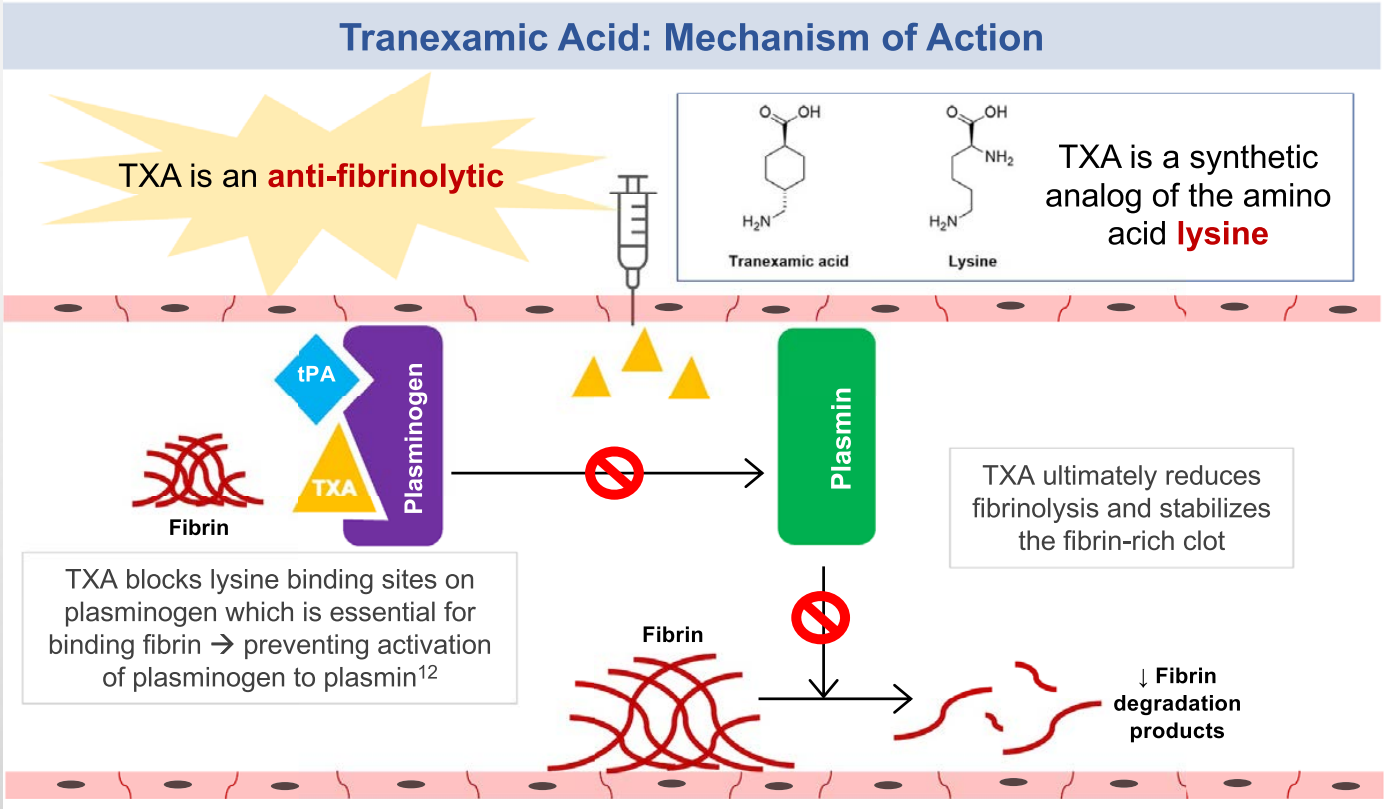
- **Cristalloïdes (LR & NaCl)**
  - **20% iv après 1h → Œdème → microcirculation**
- **Colloïdes (Voluven max 30ml/kg)**
  - **Restauration volémique prolongée**
  - **Notion d'entrave à la coagulation**
  - **Effets secondaires & ↑ mortalité aux SI**
  - **Pas de recommandation claire**
    - **Relatif confort à l'utiliser ad 1L adultes en santé**
    - **Abstention en insuffisance rénale, prééclampsie…**

Guash. Med Intensiva 2016;40(5):298-310
Baird. Anesthesiology Clin 2017;35:15-34
Sentilhes. Eur J Obstet Gynecol 2016;198:12-21
Perel. Cochrane 2013;(2):CD000567

Fibrinolytic System[7,8,9]



Tranexamic Acid: Mechanism of Action



Relke et al. Res Pract Thromb Haemost 2021;5e12546

Traitement a. tranexamique

TXA for treatment of PPH				
Ducloy-Bouthors (2011)	France	144	4 g (plus 1 g/h)	—
WOMAN trial (2009–2016)	Worldwide	20,060	1 g (plus repeat 1 g if ongoing hemorrhage)	—
Gillissen (2017)	Netherlands	1260	1 g (plus repeat 1 g if ongoing hemorrhage)	—

- **Traitement ; littérature très limitée avant WOMAN**
  - **Nombreux biais**
  - **Différence de saignement peu significative cliniquement**
  - **Sécurité non assurée**
    - **Événements thrombo-emboliques**
    - **Convulsions**

Ahmadzia. Obstet Gynecol Surv 2018;73(10): 587-594
Sentilhes. Br J Anaesthesia 2015;114 (4):576-87
Docloy-Bouthors. Crit Care 2011;15:R117
Ferrer. BMC Pregnancy Childbirth 2009;9:29

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

*WOMAN Trial Collaborators**

Published **Online**
April 26, 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4

- Randomisée, contrôlée, double insu
- Multicentrique; 193 hôpitaux dans 21 pays
- 15 000 ➔ 20 000
- HPP contexte accouchement vaginal ou césarienne
- Acide tranexamique 1g
- Primaire; Mortalité 42 jours (hystérectomie)
- Secondaires
  - Mortalité secondaire saignement
  - Événements thrombo-emboliques/complications
  - Interventions chirurgicales

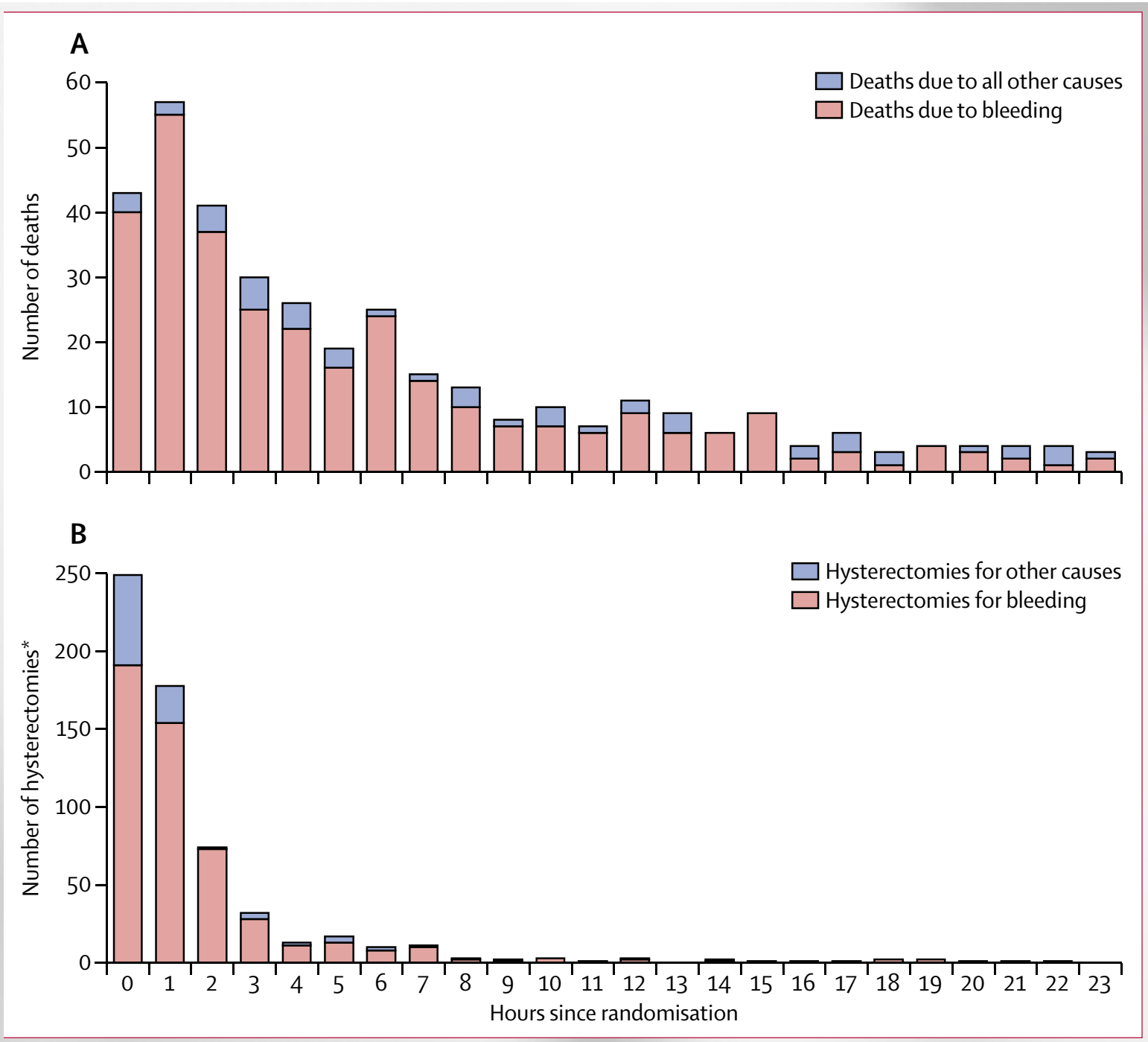


Figure 2: **Cause of death by hours since randomisation (A) and cause of hysterectomy by hours since randomisation (B)**

*Excludes data for 311 women who had a hysterectomy before randomisation.

	Tranexamic acid group (n=10 036)	Placebo group (n=9985)	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Bleeding	155 (1·5%)	191 (1·9 %)	0·81 (0·65–1·00)	0·045
Pulmonary embolism	10 (0·1%)	11 (0·1)	0·90 (0·38–2·13)	0·82
Organ failure	25 (0·3%)	18 (0·2%)	1·38 (0·75–2·53)	0·29
Sepsis	15 (0·2%)	8 (0·1%)	1·87 (0·79–4·40)	0·15
Eclampsia	2 (0·02%)	8 (0·1%)	0·25 (0·05–1·17)	0·057
Other	20 (0·2%)	20 (0·2%)	0·99 (0·54–1·85)	0·99
Any cause of death	227 (2·3%)	256 (2·6%)	0·88 (0·74–1·05)	0·16

Data are n (%), unless otherwise indicated. RR=risk ratio.

Table 2: **Effect of tranexamic acid on maternal death**

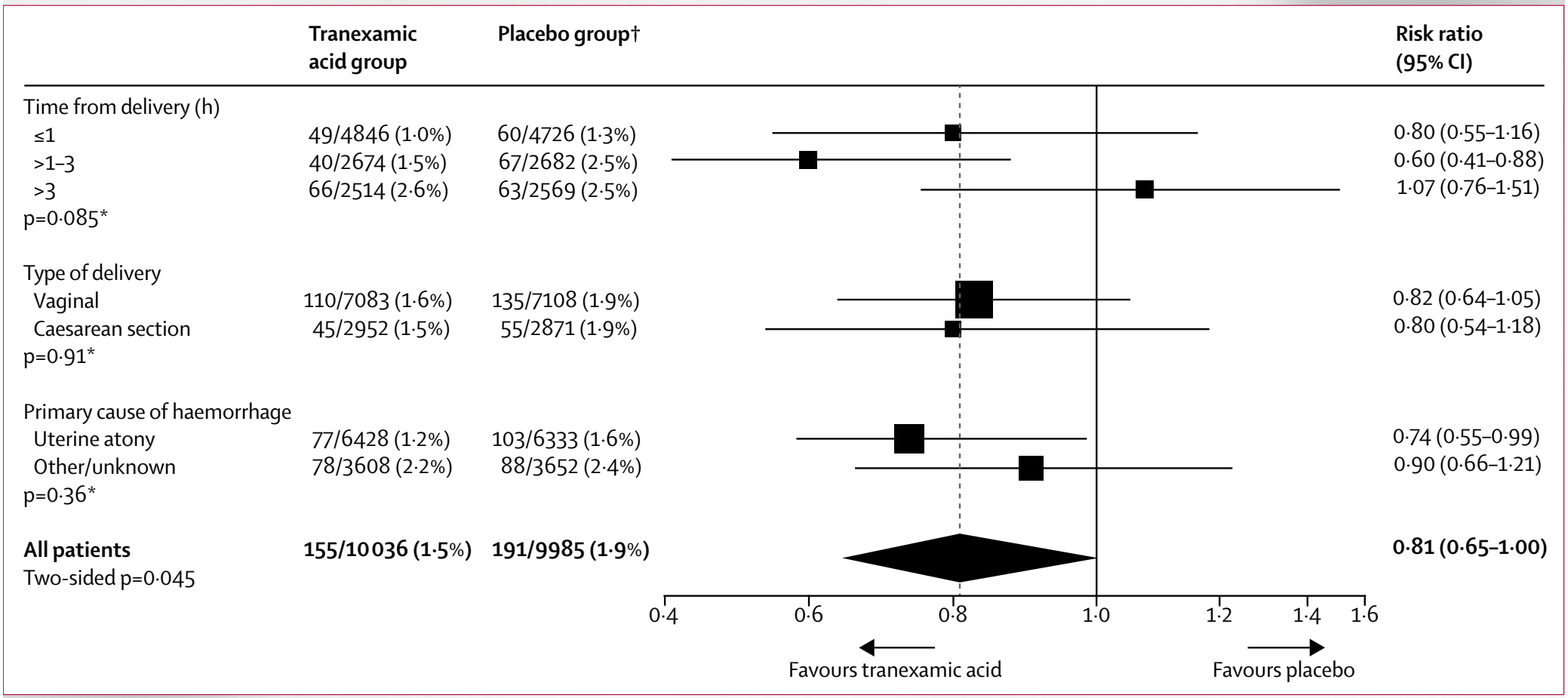


Figure 3: **Death from bleeding by subgroup**

*Heterogeneity p value. †One patient excluded from subgroup analysis because of missing baseline data.

	All women			
	Tranexamic acid group (n=10 032)	Placebo group (n=9985)	RR (95% CI)	p value
Intrauterine tamponade	705 (7·0%)	729 (7·3%)	0·96 (0·87–1·06)	0·45
Manual removal of placenta	918 (9·2%)	961 (9·6%)	0·95 (0·87–1·04)	0·25
Embolisation	10 (0·1%)	13 (0·1%)	0·77 (0·34–1·75)	0·52
Brace sutures	300 (3·0%)	250 (2·5%)	1·19 (1·01–1·41)	0·035
Arterial ligation	225 (2·2%)	254 (2·5%)	0·88 (0·74–1·05)	0·16
Laparotomy for bleeding	82 (0·8%)	127 (1·3%)	0·64 (0·49–0·85)	0·002

Data are n (%), unless otherwise indicated. RR=relative risk. p values from Pearson's χ^2

Table 4: **Effect of tranexamic acid on need for surgical intervention**

- 9 985 patientes tranfusées
  - 5461/10 036 (54%) A. tranexamique
  - 5426/9985 (54%) Placebo

- Complications

	Tranexamic acid group	Placebo group	RR (95% CI)	p value
Thromboembolic events*	10 033	9985	..	
Any event	30 (0·3%)	34 (0·3%)	0·88 (0·54–1·43)	0·603
Venous events	20 (0·2%)	25 (0·3%)	0·80 (0·44–1·43)	0·446
Deep vein thrombosis	3 (0·03%)	7 (0·07%)	0·43 (0·11–1·65)	0·203
Pulmonary embolism	17 (0·2%)	20 (0·2%)	0·85 (0·44–1·61)	0·611
Arterial events	10 (0·1%)	9 (0·09%)	1·11 (0·45–2·72)	0·827
Myocardial infarction	2 (0·02%)	3 (0·03%)	0·66 (0·11–3·97)	0·651
Stroke	8 (0·08%)	6 (0·06%)	1·33 (0·46–3·82)	0·599
Complications*	10 033	9985	..	..
Renal failure	129 (1·3%)	118 (1·2%)	1·09 (0·85–1·39)	0·505
Cardiac failure	110 (1·1%)	115 (1·2%)	0·95 (0·73–1·23)	0·710
Respiratory failure	108 (1·1%)	124 (1·2%)	0·87 (0·67–1·12)	0·274
Hepatic failure	29 (0·3%)	30 (0·3%)	0·96 (0·58–1·60)	0·882
Sepsis	180 (1·8%)	185 (1·9%)	0·97 (0·79–1·19)	0·756
Seizure	33 (0·3%)	43 (0·4%)	0·76 (0·49–1·20)	0·242

Critiques WOMAN trial

- **Intérêt en pays développé?**
  - **TMM Nigeria/Pakistan/Ouganda 814-178-373/100 000**
  - **TMM WOMAN 16-19/100 000**
  - **TMM Grande-Bretagne 0,56/100 000**
  - **→ Étude Néerlandaise négative**

- **Étiologie du saignement**
  - **Laparotomie/points matelassés; suintement**

Weeks et al. Lancet Glob Health 2018;6(2):132-33
Bouvet et al. Int J Obstet Anesth 2018; 33:89
Gillissen et al. PLoS ONE 2017;12(11):e0187555

L'après WOMAN trial…

- Cochrane 2018 & meta-analyse 2020
- Ajout dans plusieurs guidelines
  - WHO
  - Prudence de certains experts
    - Complications
    - Injection IT
- Vision plus large
  - Voie d'administration
  - Prépartum/postpartum

Roberts et al. Am J Obstet Gynecol MFM 2023;5:100722
Shander et al. Int J Obstet Anesth 2021;48:103206
Della Corte et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:869-74
Shakur et al. Cochrane 2018; CD012964

Early use of intravenous tranexamic acid (within 3 hours of birth) in addition to standard care is recommended for women with clinically diagnosed postpartum haemorrhage following vaginal birth or caesarean section. ***(Strong recommendation, moderate quality of evidence)***

WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage.
Geneva: World Health Organization; 2017.

- **1g acide tranexamique sur 10 minutes**
  - **À répéter si saignement après 30 min**
  - **À répéter si reprend dans le premier 24 heures**
- **Toutes causes d'hémorragie post partum**
- **Contre-indication idem thérapie antifibrinolytique**
- **Doit être disponible**
- **Autres voies d'administration à étudier**

Prévention a. tranexamique accouchement vaginale

Study	Country	N	Dose of TXA	Timing
TXA for Prophylaxis of PPH–Vaginal Delivery				
Yang (2001)	China	181	1 g	Over 2–3 min after delivery of fetus
Gungorduk (2013)	Turkey	441	1 g	Over 5 min at delivery of anterior shoulder
Mirghafourvand (2015)	Iran	120	1 g	Over 10 min at delivery of anterior shoulder
TRAAP trial (2015–2016)	France	4,070	1 g	Within 2 min after vaginal delivery

TXA Use for the Prevention of PPH a Summary Table of Recent Meta-analyses

Study	No. Trials	Delivery Mode	Blood Loss >1000 mL	Transfusion	VTE
Novikova et al (2015)	12	VD	RR, 0.28 (95% CI, 0.06–1.36)	RR, 0.33 (95% CI, 0.03–3.17)	RR, 0.98 (95% CI, 0.14–6.78)

Li. Medecine(Baltimore) 2017;jan96(1):e5653
Ker. BJOG 2016;123:1745-52

Ahmadzia. Obstet Gynecol Surv 2018;73(10): 587-594

Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery

Loïc Sentilhes, M.D., Ph.D., Norbert Winer, M.D., Ph.D., Elie Azria, M.D., Ph.D., Marie-Victoire Sénat, M.D., Ph.D., Camille Le Ray, M.D., Ph.D., Delphine Vardon, M.D., Franck Perrotin, M.D., Ph.D., Raoul Desbrière, M.D., Florent Fuchs, M.D., Ph.D., Gilles Kayem, M.D., Ph.D., Guillaume Ducarme, M.D., Ph.D., Muriel Doret-Dion, M.D., Ph.D., Cyril Huissoud, M.D., Ph.D., Caroline Bohec, M.D., Philippe Deruelle, M.D., Ph.D., Astrid Darsonval, Pharm.D., Jean-Marie Chrétien, M.Sc., Aurélien Seco, M.Sc., Valérie Daniel, Pharm.D., and Catherine Deneux-Tharaux, M.D., Ph.D.et al., for the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie*

August 23, 2018
N Engl J Med 2018; 379:731-742
DOI: 10.1056/NEJMoa1800942

- Randomisée, contrôlée, double insu, multicentrique
- 4079 randomisées ➔ 3891 **accouchement vaginal**
- Acide tranexamique 1g
- Primaire; hémorragie postpartum (500ml)
- Secondaires;
  - Évaluation clinique
  - Utilisation d'utérotoniques/Pertes sanguines/Transfusion/Hémoglobine/Hématocrite
- Effets secondaires

Table 2. Primary and Secondary Outcomes (Modified Intention-to-Treat Population).

Outcome or Event	Tranexamic Acid Group (N=1945)	Placebo Group (N=1946)	Risk Ratio (95% CI)	Difference (95% CI)*	P Value	
					Unadjusted	Adjusted†
Primary outcome — no./total no. (%)‡	156/1921 (8.1)	188/1918 (9.8)	0.83 (0.68 to 1.01)	−1.7 (−3.5 to 0.1)	0.07	—
Clinically significant postpartum hemorrhage, according to provider — no. (%)	151 (7.8)	203 (10.4)	0.74 (0.61 to 0.91)	−2.7 (−4.5 to −0.7)	0.004	0.04
Additional uterotonic agent for excessive bleeding — no. (%)	141 (7.2)	189 (9.7)	0.75 (0.61 to 0.92)	−2.5 (−4.2 to −0.7)	0.006	0.04
Severe postpartum hemorrhage — no./total no. (%)§	47/1921 (2.4)	57/1918 (3.0)	0.82 (0.56 to 1.21)	−0.5 (−1.6 to 0.5)	0.32	0.59
Blood loss — ml¶						
At 15 min	130.5±144.3	135.3±149.8	—	−4.7 (−14.1 to 4.6)	0.32	0.59
At bag removal	199.1±261.2	210.4±256.1	—	−11.3 (−27.7 to 5.0)	0.17	0.46
Estimated total	220.3±280.4	236.9±291.6	—	−16.7 (−34.7 to 1.4)	0.07	0.23
Blood transfusion — no. (%)	17 (0.9)	18 (0.9)	0.94 (0.49 to 1.83)	−0.1 (−0.6 to 0.5)	0.87	0.88
Arterial embolization or surgery for postpartum hemorrhage — no. (%)	3 (0.2)	5 (0.3)	0.60 (0.14 to 2.51)	−0.1 (−0.4 to 0.2)	0.73	0.86
Hemoglobin‖						
Peripartum change — g/dl	−0.77±1.23	−0.79±1.28	—	0.02 (−0.06 to 0.10)	0.64	0.83
Decrease >2 g/dl	269 (14.6)	274 (15.2)	0.96 (0.82 to 1.12)	−0.6 (−2.9 to 1.8)	0.63	0.83
Hematocrit**						
Peripartum change — percentage points	−2.05±3.89	−2.03±4.11	—	−0.02 (−0.29 to 0.25)	0.88	0.88
Decrease >10 percentage points — no. (%)	47 (2.7)	53 (3.1)	0.88 (0.59 to 1.29)	−0.4 (−1.5 to 0.7)	0.50	0.82

Table 3. Prespecified Subgroup Analyses for the Primary Outcome (Modified Intention-to-Treat Population).

Subgroup	Tranexamic Acid Group	Placebo Group	Relative Risk (95% CI)	P Value		
				Interaction*	Unadjusted	Adjusted†
	no./total no. (%)					
Type of vaginal delivery				0.17		
Operative	32/340 (9.4)	48/327 (14.7)	0.64 (0.42–0.98)		0.04	0.20
Spontaneous	124/1581 (7.8)	140/1591 (8.8)	0.89 (0.71–1.12)		0.33	0.43
Episiotomy				0.34		
Yes	57/452 (12.6)	76/439 (17.3)	0.73 (0.53–1.00)		0.049	0.20
No	99/1469 (6.7)	112/1479 (7.6)	0.89 (0.69–1.15)		0.38	0.43
History of postpartum hemorrhage‡				0.25		
Yes	23/91 (25.3)	14/82 (17.1)	1.48 (0.82–2.68)		0.19	0.38
No	48/817 (5.9)	48/801 (6.0)	0.98 (0.67–1.45)		0.92	0.92
Known risk factors for postpartum hemorrhage§				0.75		
Yes	80/557 (14.4)	92/545 (16.9)	0.85 (0.65–1.12)		0.25	0.40
No	76/1364 (5.6)	96/1373 (7.0)	0.80 (0.60–1.07)		0.13	0.35

* The P value for interaction was determined by the Mantel–Haenszel test.
† The P value was adjusted post hoc for multiple testing with the use of the Benjamini–Hochberg procedure.
‡ History of postpartum hemorrhage was assessed in multiparous women.
§ This subgroup was defined according to whether the participant had at least one risk factor for postpartum hemorrhage with an odds ratio of 3 or more in the literature (i.e., history of postpartum hemorrhage, gestational hypertensive disorder, or episiotomy).[30]

Table 4. Adverse Events (Modified Intention-to-Treat Population).

Event	Tranexamic Acid Group (N = 1945)	Placebo Group (N = 1946)	Relative Risk (95% CI)	P Value
In the delivery room				
Vomiting or nausea — no. (%)	136 (7.0)	63 (3.2)	2.16 (1.61–2.89)	<0.001
Nausea — no. (%)	103 (5.3)	49 (2.5)	2.10 (1.51–2.94)	<0.001
Vomiting — no. (%)	73 (3.8)	33 (1.7)	2.21 (1.47–3.32)	<0.001
Photopsia — no. (%)*	4 (0.2)	6 (0.3)	0.67 (0.19–2.36)	0.53
Dizziness — no. (%)	40 (2.1)	30 (1.5)	1.33 (0.83–2.13)	0.23
Blood pressure — no./total no. (%)				
Systolic ≥140 mm Hg	415/1597 (26.0)	378/1590 (23.8)	1.09 (0.97–1.23)	0.15
Diastolic ≥90 mm Hg	411/1594 (25.8)	406/1600 (25.4)	1.02 (0.90–1.14)	0.79
At 3 mo after delivery				
Completed interviews at 3 mo — no. (%)	1844 (94.8)	1849 (95.0)		
Thromboembolic event — no./total no. (%)				
Any†	1/1844 (0.1)	4/1849 (0.2)	0.25 (0.03–2.24)	0.37
Deep-vein thrombosis	0/1844	1/1849 (0.1)	—	—
Pulmonary embolism	0/1844	0/1849	—	—
Ovarian-vein thrombosis	0/1844	2/1849 (0.1)	—	—
Superficial-vein thrombosis	1/1844 (0.1)	1/1849 (0.1)	—	—
Seizure — no./total no. (%)‡	1/1844 (0.1)	0/1849	—	—
Readmission after discharge — no./total no. (%)	18/1844 (1.0)	16/1849 (0.9)	1.13 (0.58–2.21)	0.72
Anticoagulant therapy at and after discharge — no./total no. (%)	57/1830 (3.1)	56/1842 (3.0)	1.02 (0.71–1.47)	0.90

* Photopsia was defined as a sensation of seeing lights, sparks, or flashes of color.

† One woman in the tranexamic acid group had superficial phlebitis along a peripheral venous line at day 1 post partum. In the placebo group, one woman had superficial phlebitis along a peripheral venous line in the immediate postpartum period, two had thrombosis of the ovarian vein in the immediate postpartum period, and one had deep-vein thrombosis of the leg at day 30 post partum. No retinal vascular occlusion, myocardial infarction, stroke, or kidney failure occurred in either group.

‡ One woman in the tranexamic acid group had seizures at day 30 post partum in a context of sleep deprivation and acute alcohol intake. The clinical examination, computed tomographic scan of the head, and electroencephalogram were normal, and she received no additional treatment.

Prévention a. tranexamique Césarienne

Ahmadzia. Obstet Gynecol Surv 2018;73(10): 587-594

TXA for prophylaxis of PPH–cesarean delivery

Gai (2004)	China	180	1 g	10 min before incision over 5 min
Gohel (2007)	India	100	1 g	10 min before incision over 5 min
Movafegh (2011)	Iran	100	10 mg/kg	20 min before spinal
Gungorduk (2011)	Turkey	660	1 g	At least 10 min prior to skin incision
Xu (2013)	China	174	10 mg/kg	10–20 min before spinal
Goswami (2013)	Saudi Arabia	90	10 or 15 mg/kg	20 min before skin incision
Abdel-Aleem (2013)	Egypt	740	1 g	10 min before cesarean
Senturk (2013)	Turkey	225	1 g	1 h prior to cesarean
Shahid (2013)	Pakistan	74	10 mg/kg	10 min before spinal
Ahmed (2014)	Egypt	124	10 mg/kg	5 min before cesarean
MFMU Network trial (2018)	US	11,000	1 g	At the time of cord clamp in cesarean delivery

Oseni et al. Pan Afr Med J 2021;39:34

Naeji et al. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021;50:101973

TXA Use for the Prevention of PPH a Summary Table of Recent Meta-analyses

Study	No. Trials	Delivery Mode	Blood Loss >1000 mL	Transfusion	VTE
Novikova et al (2015)	12	VD	RR, 0.28 (95% CI, 0.06–1.36)	RR, 0.33 (95% CI, 0.03–3.17)	RR, 0.98 (95% CI, 0.14–6.78)
		CD	RR, 0.43 (95% CI, 0.23–0.78)*	RR, 0.23 (95% CI, 0.10–0.54)*	
Simonazzi et al (2016)	9	CD	RR, 0.42 (95% CI, 0.19–0.92)*	RR, 0.33 (95% CI, 0.19–0.58)*	RR, 0.98 (95% CI, 0.13–7.09)
Wang et al (2015)	11	CD	RR, 0.43 (95% CI, 0.20–0.92)*	RR, 0.23 (95% CI, 0.10–0.57)*	—

Bellos et al. Am J Obstet Gynecol 2022;226(4):510-523

Franchini et al. Blood Transus 2018;16:329-37

Li et al. Medecine (Baltimore) 2017;jan96(1):e5653

Ker et al. BJOG 2016;123:1745-52

Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery

L. Sentilhes, M.V. Sénat, M. Le Lous, N. Winer, P. Rozenberg, G. Kayem, E. Verspyck, F. Fuchs, E. Azria, D. Gallot, D. Korb, R. Desbrière, C. Le Ray, C. Chauleur, F. de Marcillac, F. Perrotin, O. Parant, L.J. Salomon, E. Gauchotte, F. Bretelle, N. Sananès, C. Bohec, N. Mottet, G. Legendre, V. Letouzey, B. Haddad, D. Vardon, H. Madar, A. Mattuizzi, V. Daniel, S. Regueme, C. Roussillon, A. Benard, A. Georget, A. Darsonval, and C. Deneux-Tharaux, for the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie*

N Engl J Med 2021;384:1623-34.
DOI: 10.1056/NEJMoa2028788

- Randomisée, contrôlée, double insu
- Multicentrique; 27 maternités françaises / 4431 patientes
- Acide tranexamique versus placebo en césarienne après clampage
- Primaires
  - Hémorragie postpartum; ➢ 1000ml ou transfusion dans les premiers 2 jours
  - Transfusions sanguines avant le congé ou 7 jours pp
- Secondaires
  - Pertes sanguines estimées ou diagnostic HPP
  - Utérotoniques additionnelles
  - Transfusions post partum

Table 2. Primary and Secondary Outcomes in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Outcome	Tranexamic Acid Group (N=2222)	Placebo Group (N=2209)	Unadjusted Difference (95% CI)†	Adjusted Risk Ratio or Mean Difference (95% CI)‡	P Value§
Postpartum hemorrhage — no./total no. (%)¶	556/2086 (26.7)	653/2067 (31.6)	−4.9 (−7.7 to −2.2)	0.84 (0.75 to 0.94)	0.003
Calculated estimated blood loss >1000 ml	550/2084 (26.4)	650/2066 (31.5)	−5.1 (−7.8 to −2.3)	0.84 (0.75 to 0.94)	—
Red-cell transfusion by day 2	35/2221 (1.6)	30/2209 (1.4)	0.2 (−0.5 to 0.9)	1.16 (0.71 to 1.89)	—
Gravimetrically estimated blood loss — ml‖	689±887	719±920	−30.6 (−90.2 to 29.0)	−33.06 (−77.48 to 11.37)	NS
Gravimetrically estimated blood-loss category — no./total no. (%)‖					
>500 ml	1133/1774 (63.9)	1110/1754 (63.3)	0.6 (−2.6 to 3.8)	1.01 (0.93 to 1.09)	—
>1000 ml	545/1774 (30.7)	521/1754 (29.7)	1 (−2 to 4)	1.03 (0.92 to 1.16)	—
Clinically significant postpartum hemorrhage according to health care providers — no./total no. (%)	303/2220 (13.6)	327/2208 (14.8)	−1.2 (−3.2 to 0.9)	0.92 (0.79 to 1.08)	NS
Additional uterotonic agents for excessive bleeding — no./total no. (%)	130/2217 (5.9)	159/2206 (7.2)	−1.3 (−2.8 to 0.1)	0.81 (0.64 to 1.03)	NS
Blood transfusion — no./total no. (%)	42/2221 (1.9)	39/2208 (1.8)	0.1 (−0.7 to 0.9)	1.07 (0.69 to 1.66)	NS
No. of red-cell units transfused	3.1±1.9	3.2±2.2	−0.1 (−1.0 to −0.08)	−0.08 (−1.18 to 1.01)	—
Postoperative iron sucrose infusion — no./total no. (%)	60/2196 (2.7)	44/2185 (2.0)	0.7 (−0.2 to 1.6)	1.35 (0.91 to 1.99)	—
Arterial embolization, emergency surgery for postpartum hemorrhage, or hysterectomy — no./total no. (%)**	13/2221 (0.6)	7/2209 (0.3)	0.3 (−0.1 to 0.7)	1.84 (0.73 to 4.62)	NS
Transfer to intensive care unit — no./total no. (%)	32/2221 (1.4)	22/2209 (1.0)	0.4 (−0.2 to 1.1)	1.44 (0.83 to 2.47)	—
Calculated estimated blood loss — ml††	680±748	787±750	−107 (−152 to −61)	−107 (−152 to −63)	<0.001
Calculated estimated blood loss category — no./total no. (%)††					
>500 ml	1213/2084 (58.2)	1326/2066 (64.2)	−6.0 (−8.9 to −3.0)	0.91 (0.84 to 0.98)	—
>1500 ml	215/2084 (10.3)	263/2066 (12.7)	−2.4 (−4.4 to −0.5)	0.81 (0.68 to 0.97)	—
Hemoglobin‡‡					
Peripartum change — g/dl	−1.2±1.2	−1.4±1.2	0.2 (0.1 to 0.3)	0.18 (0.11 to 0.25)	<0.001
Peripartum decrease >2 g/dl — no./total no. (%)	397/2088 (19.0)	497/2071 (24.0)	−5.0 (−7.5 to −2.5)	0.79 (0.69 to 0.90)	—
Hematocrit††					
Peripartum change — percentage points	−3.5±3.7	−4.0±3.7	0.5 (0.3 to 0.8)	0.53 (0.31 to 0.75)	<0.001
Peripartum decrease >10 percentage points — no./total no. (%)	66/2086 (3.2)	93/2071 (4.5)	−1.3 (−2.5 to −0.2)	0.70 (0.51 to 0.97)	—

* Plus–minus values are means ±SD. No hypovolemic shock or maternal death occurred in either group. Data on gravimetrically estimated blood loss were not available for 4[illegible] women in the tranexamic acid group and 455 in the placebo group; on red-cell units transfused for 2180 and 2170, respectively; on calculated estimated blood loss for 138 and 143, respectively; on peripartum change in hemoglobin level for 134 and 138, respectively; and on peripartum change in hematocrit for 136 and 138, respectively. NS denotes not significant (in accordance with the Benjamini–Hochberg procedure).

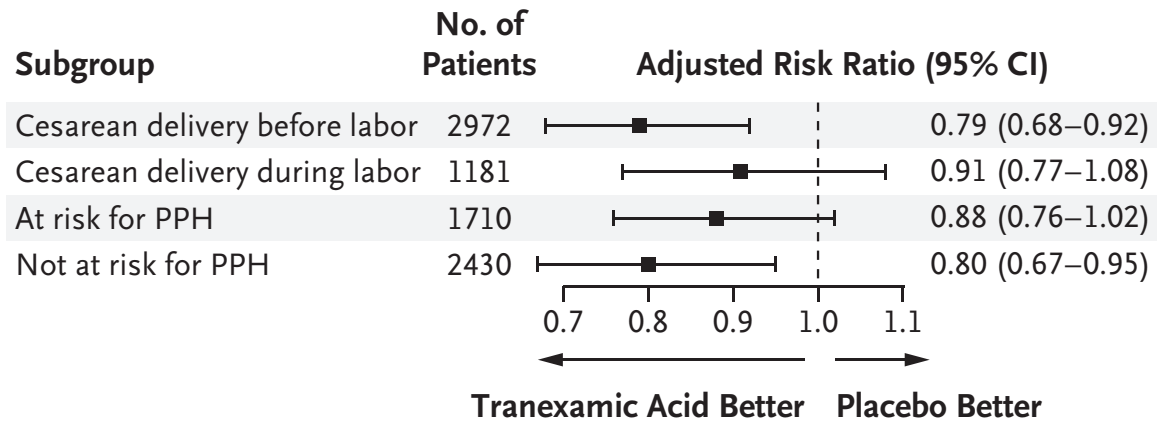


Figure 2. Prespecified Subgroup Analyses of the Primary Outcome (Modified Intention-to-Treat Population).

Shown is the risk ratio for postpartum hemorrhage (PPH) (tranexamic acid vs. placebo), adjusted for randomization stratification variables (center and timing of the cesarean delivery). PPH was defined as a calculated estimated blood loss greater than 1000 ml or receipt of a red-cell transfusion within 2 days after delivery. Women who were at risk for PPH were defined as those who had one or more risk factors for PPH with an odds ratio of at least 3 in the literature[32]: previous PPH, pregnancy-related hypertensive disorder, multiple pregnancy, or cesarean delivery during labor.

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Event or Measure	Tranexamic Acid Group (N=2190)	Placebo Group (N=2177)	Unadjusted Difference (95% CI)†	Adjusted Risk Ratio or Mean Difference (95% CI)‡	P Value	
					Unadjusted	Adjusted§
In the operating room or PACU						
Vomiting or nausea — no. (%)	940/2186 (43.0)	786/2166 (36.3)	6.7 (3.8 to 9.6)	1.19 (1.08 to 1.30)	<0.001	0.001
Photopsia — no. (%)¶	8/2186 (0.4)	2/2166 (0.1)	0.3 (0.0 to 0.6)	3.92 (0.83 to 18.45)	—	—
Dizziness — no. (%)	93/2186 (4.3)	68/2166 (3.1)	1.1 (0.0 to 2.2)	1.35 (0.99 to 1.85)	—	—
Day 2 after delivery‖						
Urea nitrogen — mmol/liter	3.5±1.6	3.5±1.5	0.0 (–0.1 to 0.1)	0.03 (–0.06 to 0.13)	0.47	NS
Creatinine — μmol/liter	55.1±12.1	55.6±11.3	–0.5 (–1.2 to 0.3)	–0.41 (–1.11 to 0.30)	0.26	NS
Alanine aminotransferase >2× ULN — no. (%)	26/2042 (1.3)	19/2043 (0.9)	0.3 (–0.3 to 1.0)	1.37 (0.76 to 2.48)	0.29	NS
Aspartate aminotransferase >2× ULN — no. (%)	32/2047 (1.6)	34/2039 (1.7)	–0.1 (–0.9 to 0.7)	0.94 (0.58 to 1.52)	0.79	NS
Up to 3 mo after delivery						
Completed interviews at 3 mo — no. (%)	2047/2190 (93.5)	2056/2177 (94.4)	—	—	—	—
Deep-vein thrombosis or pulmonary embolism — no. (%)**	8/2049 (0.4)††	2/2056 (0.1)	0.3 (0.0 to 0.6)	4.01 (0.85 to 18.92)	0.08	NS
Seizure — no. (%)‡‡	1/2047 (<0.1)	1/2054 (<0.1)	—	—	—	—

* Plus–minus values are means ±SD. The safety population included 2190 women who received tranexamic acid (2187 who had been randomly assigned to the tranexamic acid group

Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery

L.D. Pacheco, R.G. Clifton, G.R. Saade, S.J. Weiner, S. Parry, J.M. Thorp, Jr., M. Longo, A. Salazar, W. Dalton, A.T.N. Tita, C. Gyamfi-Bannerman, S.P. Chauhan, T.D. Metz, K. Rood, D.J. Rouse, J.L. Bailit, W.A. Grobman, H.N. Simhan, and G.A. Macones, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network*

N Engl J Med 2023;388:1365-75.
DOI: 10.1056/NEJMoa2207419

- Randomisée, contrôlée, double insu
- Multicentrique; 31 hôpitaux USA / 11 000 patientes
- Acide tranexamique versus placebo en césarienne après clampage
- Primaires
  - Mortalité maternelle
  - Transfusions sanguines avant le congé ou 7 jours pp
- Secondaires
  - Pertes sanguines estimées à plus d'un litre
  - Traitements ou interventions secondaires (saignements & complications liées)
  - Changement Hb pré 4 sem – 48h post
  - Infections post partum
  - Effets secondaires

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Tranexamic Acid (N=5525)	Placebo (N=5470)	Relative Risk or Mean Difference (95% CI)†
Primary outcome: maternal death or blood transfusion by hospital discharge or 7 days post partum, whichever was earlier — no. (%)	201 (3.6)	233 (4.3)	0.89 (0.74 to 1.07)‡
Maternal death	0	1 (<0.1)	—
Blood transfusion	201 (3.6)	232 (4.2)	0.86 (0.71 to 1.03)
Estimated blood loss >1 liter — no./total no. (%)	339/4641 (7.3)	368/4573 (8.0)	0.91 (0.79 to 1.05)
Intervention in response to bleeding and related complications by 7 days post partum — no. (%)	892 (16.1)	986 (18.0)	0.90 (0.82 to 0.97)
Surgical or radiologic intervention by 7 days post partum — no. (%)	233 (4.2)	231 (4.2)	1.00 (0.84 to 1.19)
Uterotonic agent other than oxytocin by 48 hr post partum — no. (%)	649 (11.7)	732 (13.4)	0.88 (0.80 to 0.97)
Open-label use of tranexamic acid by 7 days post partum — no. (%)	108 (2.0)	109 (2.0)	0.98 (0.75 to 1.28)
Transfusion of any blood product by 7 days post partum — no. (%)	205 (3.7)	238 (4.4)	0.85 (0.71 to 1.02)
Change in hemoglobin level — g/dl§	−1.8±1.1	−1.9±1.1	−0.1 (−0.2 to −0.1)
Transfusion of blood products other than packed red cells by 7 days post partum — no. (%)	29 (0.5)	31 (0.6)	0.93 (0.56 to 1.53)
Blood transfusion of ≥4 units by 7 days post partum — no. (%)	20 (0.4)	19 (0.3)	1.04 (0.56 to 1.95)
Median postoperative duration of hospital stay (IQR) — days	3 (2 to 3)	3 (2 to 3)	0.0 (−0.1 to 0.0)
Acute kidney injury by 7 days post partum — no. (%)	30 (0.5)	27 (0.5)	1.10 (0.65 to 1.85)
Transfusion-associated reaction by 7 days post partum — no. (%)	5 (0.1)	3 (0.1)	1.65 (0.32 to 10.63)
Postpartum infectious complication by 6 wk — no./total no. (%)	162/5080 (3.2)	125/5009 (2.5)	1.28 (1.02 to 1.61)
Endometritis	54/5080 (1.1)	42/5009 (0.8)	1.27 (0.85 to 1.89)
Surgical-site infection	104/5080 (2.0)	81/5009 (1.6)	1.27 (0.95 to 1.69)
Pelvic abscess	7/5080 (0.1)	3/5009 (0.1)	2.30 (0.53 to 13.8)

* Blood transfusion was defined as the transfusion of packed red cells or whole blood or use of a cell-saver autotransfusion device. IQR denotes interquartile range.
† Relative risks are provided for analyses in which numbers and percentages of participants are reported, and mean differences for analyses in which mean or median values are reported. The primary-outcome analysis was adjusted for a preoperative hemoglobin level of less than 8 g per deciliter and used a 95.26% confidence interval (on the basis of a P-value threshold of less than 0.047). All the other analyses were unadjusted and used 95% confidence intervals.
‡ P=0.19.
§ The change in hemoglobin level was assessed by comparing the most recent value obtained within 4 weeks before delivery to the lowest measurement obtained during the first 48 hours post partum. Data were available for 5224 participants in the tranexamic acid group and for 5201 in the placebo group.

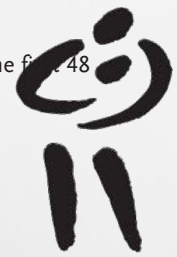


Table 3. Safety Outcomes.*

Event	Tranexamic Acid (N=5513)	Placebo (N=5457)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Thromboembolic event, ischemic stroke, or myocardial infarction — no./total no. (%)	12/5069 (0.2)	13/4996 (0.3)	0.91 (0.42–1.99)	0.81
Thromboembolic event, venous or arterial†	8/5069 (0.2)	13/4996 (0.3)	0.61 (0.25–1.46)	0.26
Ischemic stroke	2/5069 (<0.1)	0/4996	—	0.50
Myocardial infarction	2/5069 (<0.1)	0/4996	—	0.50
New-onset seizure — no./total no. (%)	2/5069 (<0.1)	0/4996	—	0.50
Admission to ICU for more than 24 hr — no./total no. (%)	21/5069 (0.4)	17/4996 (0.3)	1.22 (0.64–2.30)	0.55
Maternal death — no./total no. (%)‡	2/5069 (<0.1)	2/4996 (<0.1)	0.99 (0.07–13.6)	>0.99
Thromboembolic event, ischemic stroke, myocardial infarction, new-onset seizure activity, admission to the ICU for more than 24 hr, or maternal death — no./total no. (%)	35/5069 (0.7)	32/4996 (0.6)	1.08 (0.67–1.74)	0.76
Hospital readmission — no./total no. (%)	199/5069 (3.9)	162/4996 (3.2)	1.21 (0.99–1.48)	0.07
Any side effect — no. (%)§	616 (11.2)	667 (12.2)	0.91 (0.82–1.01)	0.09
Nausea	362 (6.6)	403 (7.4)	0.89 (0.78–1.02)	0.09
Vomiting	266 (4.8)	273 (5.0)	0.96 (0.82–1.14)	0.67
Dizziness	156 (2.8)	186 (3.4)	0.83 (0.67–1.02)	0.08

* The safety population included all the participants who received tranexamic acid or placebo, according to the treatment they actually received. Risks of thromboembolic event, ischemic stroke, myocardial infarction, new-onset seizure, admission to intensive care unit (ICU) for more than 24 hours, maternal death, and hospital readmission were assessed until 6 weeks post partum.

† All the thromboembolic events that occurred were venous.

‡ Of the four deaths, one (in the placebo group) occurred 1 day after delivery and was counted as part of the primary outcome (cause of death was undetermined). The other three deaths occurred after discharge, and the causes were septic shock of fungal cause (in the tranexamic acid group), trauma-induced injury (in the tranexamic acid group), and opioid overdose (in the placebo group).

§ The analysis of side effects included all the events that occurred by 24 hours post partum.

Prophylactic Administration of Tranexamic Acid Reduces Blood Products' Transfusion and Intensive Care Admission in Women Undergoing High-Risk Cesarean Sections

Yair Binyamin [1,*], Amit Frenkel [2], Igor Gruzman [1], Sofia Lerman [1], Yoav Bichovsky [2], Alexander Zlotnik [1], Michael Y. Stav [3], Offer Erez [4] and Sharon Orbach-Zinger [3]

J. Clin. Med. **2023**, *12*, 5253. https://doi.org/10.3390/jcm12165253

- Rétrospective d'impact
- Soroka University Israël / 1000 patientes
- Acide tranexamique en césarienne avant incision chez patients à haut risque HPP (2019) versus pas (2014)
- Primaires
  - Chute Hb > 10% en 24 h OU Chute Hb > 20% en 24 h
- Secondaires
  - Pertes sanguines estimées par le chirurgien
  - Transfusions sanguines
  - Admission aux SI
  - Durée d'hospitalisation
  - Complications
  - Données néonatales (Apgar et pH)

Table 2. Maternal outcomes.

Outcome	Tranexamic Acid Group (N = 500)	No Tranexamic Acid Group (N = 500)	*p* Value
Delta hemoglobin (gr/dL)	0.85 ± 1.02	1.42 ± 1.01	<0.0001
Hemoglobin decrease ≥ 2 gr/dL—no (%)	57 (11.4%)	126 (25.2%)	<0.0001
Hemoglobin drop >10%—no (%)	177(35.4%)	297 (59.4%)	<0.0001
Estimated blood loss% (mL)	705.2 ± 178.06	766.82 ± 172.48.26	<0.0001
Estimated blood loss > 1000 mL—no (%)	42 (8.4%)	53 (10.6%)	0.2808
Emergent hysterectomy—no (%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	1
Packed red blood cell transfusion during surgery—no (%)	7 (1.4%)	15 (3%)	0.1313
Packed red blood cell transfusion during surgery above 3 units	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0.3173
FFP transfusion during surgery—no (%)	5 (1%)	9 (1.8%)	0.4194
Cryoprecipitate transfusion during surgery—no (%)	5 (1%)	6 (1.2%)	1
Platelet transfusion during surgery—no (%)	2 (0.4%)	6 (1.2%)	0.2869
Packed red blood cell transfusion 48 h—no (%)	21 (4.2%)	40 (8%)	0.0174
FFP transfusion 48 h—no (%)	5 (1%)	6 (1.2%)	1
Cryoprecipitate transfusion 48 h—no (%)	4 (0.8%)	4(0.8%)	1
Platelet cell transfusion 48 h—no (%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	1
ICU admission—no (%)	2 (0.4%)	9 (1.8%)	0.034
Hospital stay (days)	4.52 ± 1.48	5.12 ± 2.4	<0.0001
Hospital stay > 5 days—no (%)	59 (11.8%)	109 (21.8%)	<0.0001

Prévention a. tranexamique

- **« Données récentes » littérature de qualité**
  - **Tendance/impression persiste pertes sanguines**
  - **Pas d'impact sur les transfusions**
- **Certains éléments supportés par une littérature de moindre qualité à étudier**
  - **Facteurs de risque à étudier de façon isolée**
  - **Administration pré incision**
- **Sécurité de la mère et de l'enfant rassurante, mais le doute persiste**

WOMAN-2 → Does TXA prevent PPH in women with **vaginal delivery** and **moderate or severe anemia**?[37] NCT03475342 — **Research In Progress**

Binyamin et al. J Clin Med 2023;12:5253
Anaposala et al. Cureus 2023;15(5):e38736
Pacheo et al. N Engl J Med 2023;388(15):1365-1375Relke et al.
Res Pract Thromb Haemost 2021;5e12546
Stampfli et al. Eur J Clin Pharmacol 2020;77:913-9

VI- TRAITEMENTS produits sanguins

30-60

Réa; hémodynamie et équilibre acido-basique

- **Volume ; Produits sanguins**
- **Coagulation**
- **Amines ; TAM 60-70 mmHg**

60 et +

Traitement curatif de l'hémorragie

- **Contraction utérine; tamponnade**
- **Occlusion vaisseaux**
  - **Geste chirurgical**
  - **Embolisation**
- **Hystérectomie**

Réa – Transfusion

- **Initiation**
  - **Aucun critère strict**
  - **Perte sanguine 1500ml??/Instabilité HD??**
- **Aucune donnée randomisée sur le ratio propre à l'obstétrique, la pratique est guidée par des cibles générales…**
- **Définition transfusion massive**
  - **≥ 10 culots en 24hrs OU**
  - **≥ 4 culots en 1 heure**

Bienstock et al. N Engl J Med 2021;384(17): 1635-45

Réa – Gestion transfusion

- **TEG® & ROTEM® multiples études femmes enceintes**
- **Algorithmes publiés, mais peu de validation**
  - **FIBTEM; bon prédicteur de la sévérité**
  - **Gestion transfusion**
    - **Nombre de transfusion**
    - **Surcharge**
- **Avenir**
  - **Anticipation chez patientes à risque**
  - **Comparaison d'une approche standard versus TEG® & ROTEM®**

Amgalan et al. J Thromb Haemost 2020;18:1813-38
McNamara et al. Anaesthesia 2019;74(8):984-91
Snegovskikh et al. J Clin Anesth 2018;44:50-6.

Réa – Globule rouge

- **Globules rouges - mécanismes**
  - **Volume intravasculaire**
  - **Perfusion & oxygénation des tissus**
  - **Maintien coagulation ; transit et fonction plaquettes**

- **Globules rouges – cibles**
  - **Comorbidités**
  - **Hémorragie active** ⚠
  - **Évaluation de la situation**

Hunt. New Engl J Med 2014;370:847-59

Réa - Plasma

- **PFC - mécanismes**
  - **Facteurs de coagulation (dilution & consommation)**
    - **30% du taux de base nécessaire**
    - **Protection en grossesse**
  - **Volume**

- **PFC – cibles**
  - **Une unité = 8% facteurs de coagulation**
    - **30ml/kg PFC ≅ 8 PFC = fibrinogène 1g/L**
  - ***Empiriquement ad 1L pour débuter → 4 PFC***

Rani. J Clin Diagn Res 2017;11(2):QE01-05

Ratio PFC: CULOT

- **Études trauma**
  - **Biais & résultats mitigés**
  - **En HM ratio 1:2**
- **Étude observationnelle obstétricale**
  - **Ratio 1: 1,8 → 1,1 moins d'intervention**
- **Recommandations**
  - **Vers un ratio 1:1 ; traitement précoce de la coagulopathie**
  - **Attention s'applique SI saignement massif ou consommation en cours**

Guash. Med Intensiva 2016;40(5):298-310
Bonnet. F1000Res 2016;27;5
Holcomb. JAMA 2015;313(5):471-82
Pasquier. Anesth Analg 2013;116:155-61

Réa – Plaquette

- **Plt – mécanismes**
  - **Fonction plaquettaire**
  - **Dilution**
- **Plt – cibles**
  - **50 000 – 75 000**
  - **Une unité (pool 6 donneurs) = 25-30 000**
- **Ratio Plt**
  - **Ratio 4:4:1?**
  - **Aucune étude obstétricale**

Baird. Anesthesiology Clin 2017;35:15-34
LeGouez. Transfus clin biol 2016;23:229-32
Oluwatoyosi. Int J Gyn Obstet 2012;119:3-5
Johansson. Transfusion 2007;47:593-8

Réa – Fibrinogène mécanisme

- **Déplétion en fibrinogène rapide**
  - **Saignement**
  - **Fibrinolyse**
  - **Hémodilution**

- **Bon prédicteur de la sévérité de HM**
  - **2g/L ou moins valeur prédictive positive 100%**
  - **4g/L ou plus valeur prédictive négative 79%**
  - **Association, pas de preuve de causalité**

Bonnet. F1000Res 2016;27;5
Wikkelso. Br J Anaesth 2015;114(4);623-33
Ahmed. Transf Med 2012;22(5):344-9
Charbit. J Thromb Haemost 2007;5(2):266-73

Réa – Fibrinogène
Prévention et traitement

- **Fibrinogène préventif en début HPP?..**
  - **Pas de bénéfice prouvé**
  - **Sécuritaire?**

- **Fibrinogène traitement**
  - **Niveau à viser ≥ 2 g/L**
  - **Algorithmes dans la littérature**
    - **Intérêt des test de visco-élasticité**

Matsunaga. J Obstet Gynaecol Res 2018;doi:10.1111
McDonnell. . Int J Obstet Anesth 2018;33:4-7
Seto. Int J Obstet Anesth 2017; 32:11-16
Ducloy-Bouthors. Anaesth Crit Care Pain Med 2016;35:293-298
Wikkelso. Br J Anaesth 2015;114(4);623-33

Réa – Fibrinogène choix

- **Plasma frais congelé**
  - **30ml/kg PFC ≅ 8 PFC = fibrinogène 1g/L**
- **Cryoprécipités; fc VIII-XIII, vWF, fibrinogène, fibronectine**
  - **Pool de 10 unités = 100 ml = 0,7-1g/L fibrinogène**
  - ***Empiriquement 10 unités***
  - **Crainte virale?**
- **Concentrés de fibrinogène**
  - **Étude rétrospective; efficacité similaire**
  - **Sécurité?**
  - **Petits milieux…**

Bonnet. F1000Res 2016;27;5
Wikkelso. Br J Anaesth 2015;114(4);623-33
Ahmed. Transf Med 2012;22(5):344-9
Charbit. J Thromb Haemost 2007;5(2):266-73

Protocole d'hémorragie massive

- **Recevoir les produits sanguins rapidement**

- **Avoir du soutien technique**
  - **Vérifications et administration de produits**
  - **Laboratoires**
  - **Autres; instrumentation, préparation autres traitements**

Seuils visés :	**Doses usuelles chez un patient stable** (sans hémorragie)
Hb > 80 g/l	Culot globulaire: 15 ml/kg (ad 1 culot)
Plaquettes > 75 x 10^9/L	1 unité /10 kg (ad 5 unités)
Fibrinogène > 1.5 g/L	Cryoprécipités : 1 unité/10 kg
APTT < 1.5x témoin INR < 1.5	Plasma congelé : 20 ml/kg (ad 4 unités de 250 ml)

- **Guide**
  - **Paramètres à corriger**
  - **Seuils laboratoires à viser**
  - **Molécules à envisager**

PHM – Hôpital Sainte-Justine

Rani. J Clin Diagn Res 2017;11(2):QE01-05
Guash. Med Intensiva 2016;40(5):298-310

CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier universitaire mère-enfant

Université de Montréal

HSJ-0365

PROTOCOLE D'HÉMORRAGIE MASSIVE (PHM)

Critères d'hémorragie massive :

☐ Perte sanguine objectivée / anticipée > 40% du volume sanguin total (VST) ou selon classification de perte sanguine ≥ stade III (Voir annexe 2) VST : nouveau-né = 80 ml/kg enfant 0-2 ans = 75 ml/kg enfant > 2 ans ou adulte = 70 ml/kg (voir annexe 3) **ET**

☐ Perte sanguine rapide (< 3 heures) **ET**

☐ Saignement incontrôlé

Étapes	Description des tâches à effectuer	Cocher
1	**Identifier la personne ressource** la plus apte (médecin, résident, infirmière, inhalothérapeute) pour assurer le suivi des étapes subséquentes. Nom : _____ Heure : _____	☐
2	**Aviser la banque de sang au poste 4640 ou téléchasseur 6622** de la situation en mentionnant : ➢ Cas **de PHM à l'unité de soins** _____. ➢ Identifier le nom de la **personne ressource** et le **numéro de poste** où la rejoindre. ➢ **Identifier le patient** : nom, prénom, numéro de dossier, sexe et poids approximatif. ➢ **Identifier le nom du médecin responsable du patient (patron)** Nom : _____ ➢ **Confirmation verbale par le médecin qu'il autorise l'administration de sang sans épreuve de compatibilité et sans directive transfusionnelle** **Suite à cet appel des paniers de produits sanguins seront préparés pour le patient.**	☐
3	**S'assurer que le prélèvement destiné à la banque de sang (Code 50) ait été fait et envoyé.** **Il peut être prélevé par ponction veineuse, intraosseuse ou au site de saignement.** ➢ Prélever et indiquer PHM au diagnostic (voir tube de prélèvement prêt dans boîte PHM) La banque de sang demandera un second prélèvement si nécessaire.	☐
4	**Aviser le laboratoire central au poste 4394** du PHM et faire venir un technicien pour effectuer les prélèvements sanguins au besoin. **Prélever :** FSC, Ionogramme + Ca^{2+} Ion/mesuré + Mg^{2+}, gaz sanguin, lactate, coagulogramme + fibrinogène **AUX 30 MINUTES.** (Utiliser l'ensemble de prélèvements déjà préparés pour le 1er prélèvement)	☐
5	**Désigner un « coureur »** (préposé aux bénéficiaires sur les unités de soins et brancardier à la salle d'opération). Sa tâche sera de transporter les produits sanguins et les prélèvements entre l'unité de soins, la banque de sang et les laboratoires. Le coureur doit toujours avoir en sa possession le **bon de cueillette (billet vert)** identifié au nom du patient afin d'obtenir les produits sanguins à la banque de sang. Le coureur doit demeurer en fonction tant qu'il n'est pas remplacé par un autre coureur. Nom : _____ Heure : _____	☐
6	**Faire signaler l'hématologue (patron) aux consultations / de garde.** Nom : _____ Heure : _____	☐
7	**Remplir la feuille de données jointe au protocole.** Informer l'équipe soignante de ces données.	☐
8	**Vérifier les bordereaux et le bracelet du patient** avant l'administration des produits sanguins.	☐
9	**Allez chercher prochain panier de produits sanguins** lorsque tous les produits sanguins du dernier panier sont transfusés ou en cours de transfusion ou sur recommandation du médecin traitant	☐
10	**Notifier la banque de sang si déplacement du patient vers une autre localisation ou à l'arrêt du PHM.** Heure : _____.	☐
11	**A la fin du PHM, faire signer la section « transfusion sans compatibilité autorisée par : _____ » des bordereaux** par le médecin responsable, si requis	☐

Signature : _____ Date : _____

Coller une étiquette d'identification du patient

Patient > 40 kg

Étape	Temps	Heure	Culot			Plasma			Thrombaphérèse			Cryoprécipité		
			Qt	Prêt	Dist.	Qt	Prêt	Dist.	Qt	Prêt	Dist.	Qt	Prêt	Dist.
1	0		4											
2	30 min		4			4			1					
3	1 h		4			4						6		
			Appel à l'UdS : Poursuivre le protocole ☐ Cesser le protocole ☐ ET Hématologue avisé ☐											
4	1 :30 h		4			4			1					
5	2 h		4			4						6		
			Appel à l'UdS - décision : Poursuivre le protocole ☐ Cesser le protocole ☐											
6	2 :30 h		4			4			1					
7	3 h		4			4						6		
			Appel à l'UdS - décision : Poursuivre le protocole ☐ Cesser le protocole ☐											
8	3 :30 h		4			4			1					
9	4 h		4			4						6		
			Appel à l'UdS - décision : Poursuivre le protocole ☐ Cesser le protocole ☐											
Prendre un nouveau formulaire et reprendre à l'étape 2														

Si le médecin traitant demande des produits sanguins entre les étapes, veuillez les servir et continuer quand même l'application du PHM.
À partir de l'étape 4 : ne pas effectuer les épreuves de compatibilité (dilution du sang du patient par les produits transfusés) mais phénotyper les cg.
À partir de l'étape 4 : transfuser en cg Rh pos les patients Rh neg de sexe **masculin et les femmes ≥ 50 ans ou hystérectomisées sans Ac anti-D.**
À partir de l'étape 8 : Contacter l'hématologue afin de discuter de la possibilité de transfuser des cg Rh pos pour les autres patients Rh neg

Petits « à côté » à corriger

- **La température > 35 °C**
  - **Réchauffe sang**
  - **Couverture chauffante**
- **Le pH > 7,35**
- **Le Ca_i mesuré > 1,10**
  - ***Empiriquement 1g chlorure de calcium à chaque 4 culots***
  - **Précautions à l'injection**

PHM – Hôpital Sainte-Justine
James. Semin Thromb Hemost 2016;42:724-31
LeGouez. Transfus clin biol 2016;23:229-32

Facteur VII activé

- **Peu ou pas utilisé**
- **Littérature**
  - **Bénéfice potentiel sur la transfusion**
  - **Pas d'impact sur la survie**
  - **Risques thromboemboliques, notamment artériels**
- **Usages investigués**
  - **Zones éloignées**
  - **Topique au site placentaire**

Schjoldager. Am J Obstet Gynecol 2017;216:608e1-2
Hunt et al. Br J Haematol 2015;170: 788-803
Murakami. J Obstet Gynaecol Res 2015;41:1161-1168
Phillips. Anesthesiology 2009;109(6):1908-15

Complexe prothrombotique humain

- **Concentré des facteurs II, VII, IX et X & protéines anticoagulantes C et S**

- **Pas de littérature obstétricale**
  - **Utilisation anecdotique**
  - **Justification possible dans un contexte HM**

James et al. Semin Thromb Hemost 2016;42:724-31
Hunt et al. Br J Haematol 2015;170: 788-803
Tanaka et al. J Thromb Haemost 2010; 8(12):2589-2591

Auto-transfuseur

- **POUR**
  - **Profiter du profil physiologique favorable**
  - **Minimiser les risques de réactions**

Table 3. Suggested Indications for Consideration of Cell Salvage for Cesarean Delivery

Medical indications	Obstetric indications
Thrombocytopenia	Placenta previa
Severe anemia	Placenta accreta
Rare blood types	Prior uterine rupture
Difficulty cross-matching	Placental abruption
Jehovah Witness	Abnormal placentation
Refusal of allogeneic blood	

- **CONTRE**
  - **HypoTA sur bris filtre (leucocytes – cytokines)**
  - **Allo-immunisation**
  - **Syndrome anaphylactoïde de la grossesse**
  - **$$$**

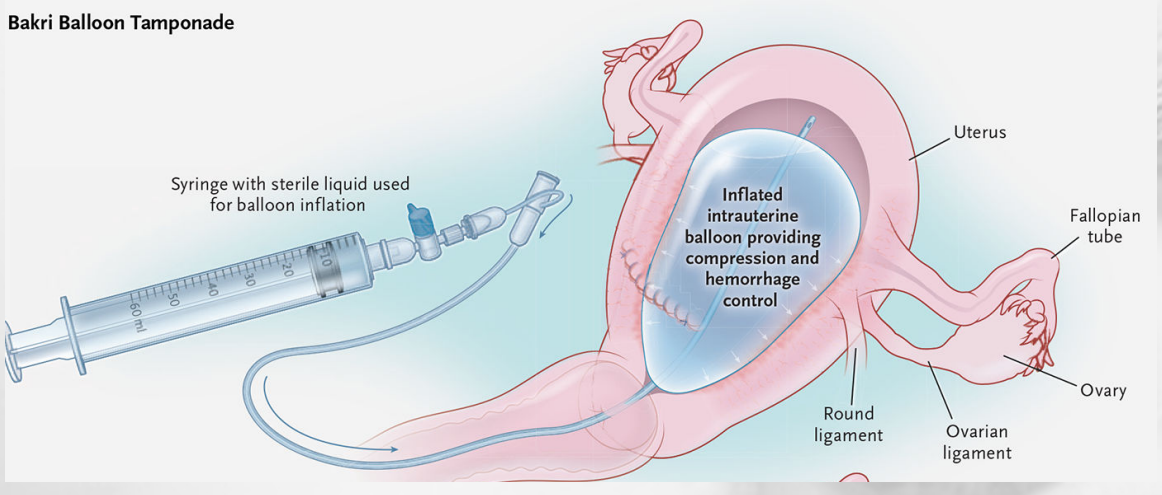
Higgins. Curr Opin Anesthesiol 2019;32:278-284
Baird. Anesthesiology Clin 2017;35:15-34
Goucher. Anesth Analg 2015;121:465-8

VII- TRAITEMENTS curatifs

- **Tamponnade**
  - **Ballon; Bakri**
  - **Sutures de compression; B-Lynch**
- **Vaisseaux**
  - **Ligatures chirurgicales des vaisseaux**
  - **Embolisation**
- **Hystérectomie d'hémostase**
- **Paquetage en dernier recours**

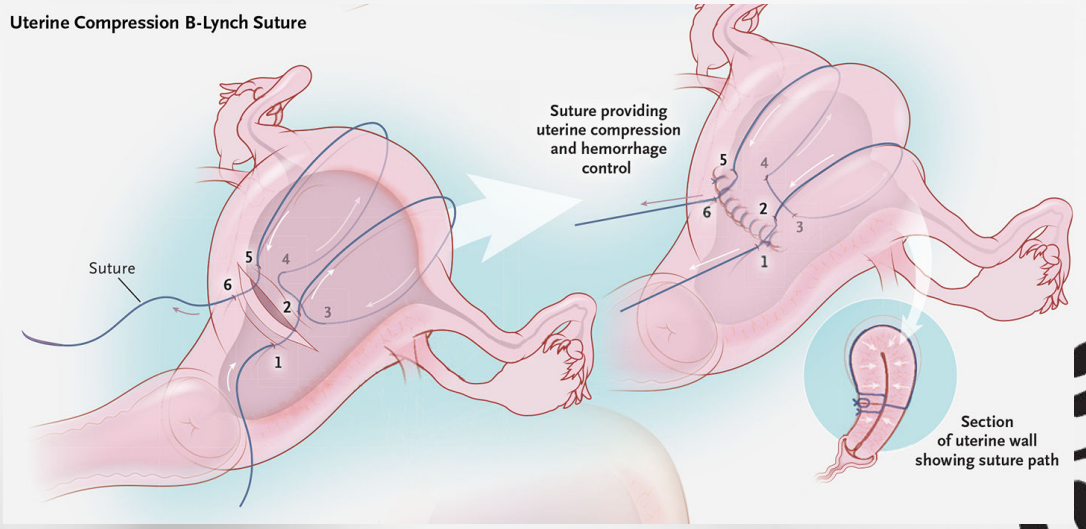
Bienstock et al. N Engl J Med 2021;384(17): 1635-45

Tamponade



500 ml max dans le ballon
Le col de l'utérus doit être préalablement ouvert
Maximum 24 heures
Sécuritaire
85% taux succès

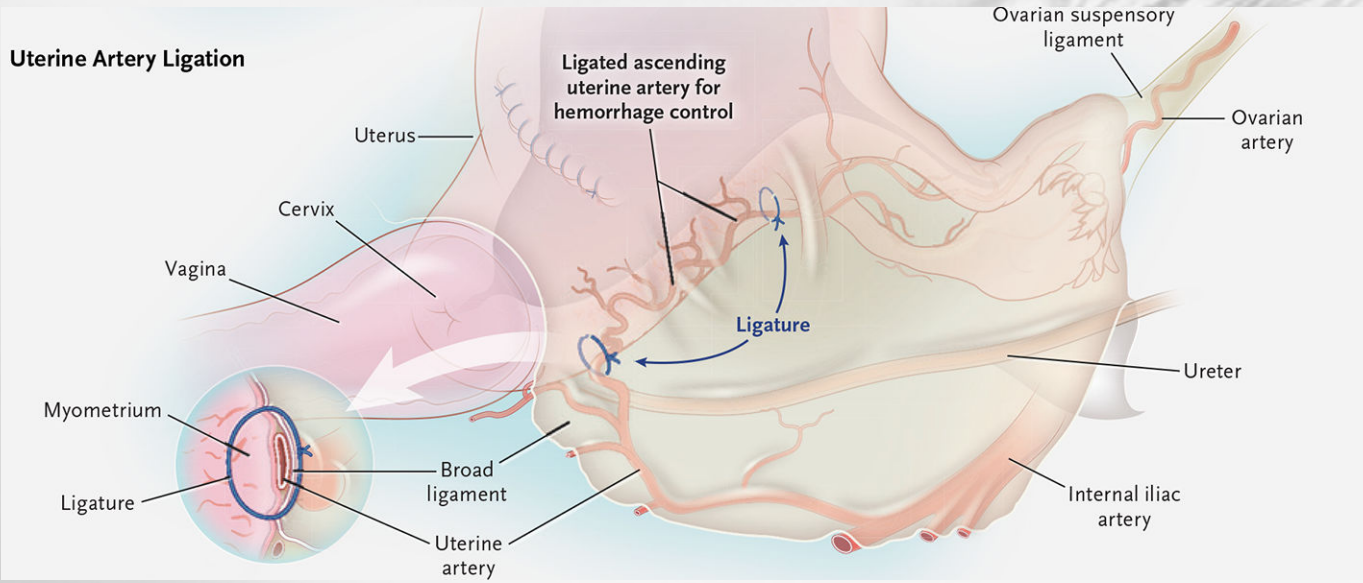
Comprimer l'utérus
Risques nécrose & synechies
Taux succès 90%
Grossesse future 11-75%



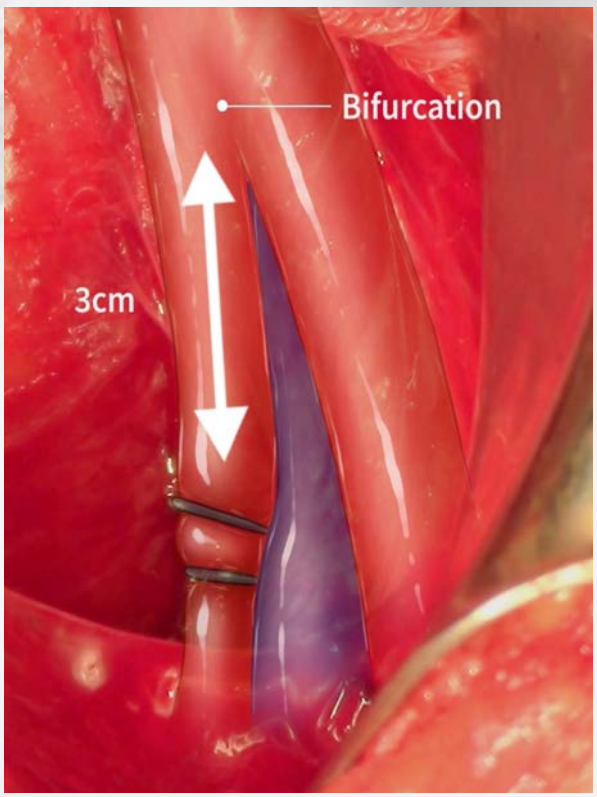
Bienstock et al. N Engl J Med 2021;384(17): 1635-45

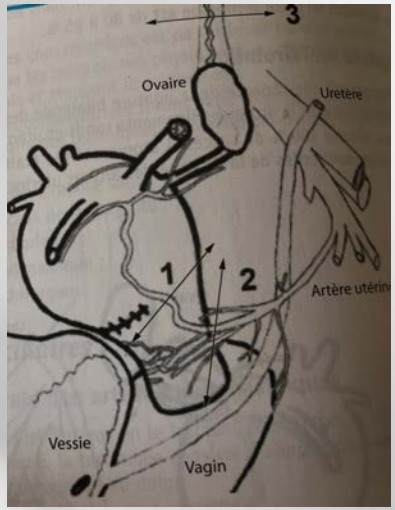
Les vaisseaux; Ligature chirurgicale

#1 Ligature bilatérale des a. utérines



#2 Si échec; A. iliaques internes





#3 A. ovariennes au besoin

Les vaisseaux; Embolisation

- **Prévention dans certains cas**
- **À considérer en cas d'échec au tx**
  - **Atonie réfractaire**
  - **Anomalie d'insertion**
- **Règle #1 stabilité HD**
  - **Transfert**
  - **Salle d'angio n'est pas une salle d'op**
- **Taux de succès 75-100%**
- **Grossesse future 43-48%**

Ruiz et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;206:12-21
McLucas et al. Minim Invasive Ther Allied Technol 2016; 25:1-7

Hystérectomie subtotale ou totale

- **Habituellement pour atonie réfractaire ou anomalies insertions**

- **Difficultés techniques**
  - **Gros utérus**
  - **Vaisseaux engorgés et collatérales**
- **Complications majorées**
  - **Hémorragique**
  - **Trauma**
  - **infection**

Conclusion

- **L'hémorragie massive**
  - **Partage d'informations ; quantitatives & qualitatives**
  - **Anticipation**
  - **Actions concertées; réanimation efficace et rapide & traitement curatif**

- **Simulation**
  - **Communication**
  - **Tester protocoles/aides mémoires**

Questions?

CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier universitaire mère-enfant

Pour l'amour des enfants

Université de Montréal