



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+024101+ | +013113+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 061/18

PHLÉBITES DU POST-PARTUM
Étude épidémiologique et thérapeutique
Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(A PROPOS DE 11 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/03/2018

PAR

Mlle. HAMD AOUI JIHANE

Née le 23 février 1993 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thrombophlébite - Postpartum - Doppler - HBPM

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM	PRÉSIDENT
Professeur de Chirurgie Générale	
M. BOUKAIDI LAGHZA OUI OMAR	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. HACHIMI MOULAY AHMED.....	JUGE
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	

PLAN

INTRODUCTION.	6
RAPPEL ANATOMIQUE.	8
I. Artères et veines : Quelles différences ?	9
II. Anatomie des veines des membres inférieurs.	13
III. Anatomie des veines iliaques.	17
IV. Anatomie de la veine cave inférieure.	20
V. Anatomie des veines ovariennes.	22
PHYSIOLOGIE.	24
I-L'hémostase.	25
A. L'hémostase primaire.	25
B. La coagulation.	27
C. La fibrinolyse.	30
D. Inhibiteurs.	31
II- Modification de l'hémostase pendant la grossesse.	32
A- Activation de la coagulation.	32
B- Diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.	33
C- Variation de l'activité fibrinolytique.	33
FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV.	34
OBJECTIFS.	41
MATERIELS ET METHODES	42
I. TYPE D'ETUDE.	43
II. POPULATION D'ETUDE.	43
III. ANALYSE STATISTIQUE.	45
RESULTATS.	46
DISCUSSION.	72
I. L'INCIDENCE.	73

II. FACTEURS DE RISQUE EN POSTPARTUM.....	74
III. DIAGNOSTIC.....	85
IV. FORMES COMPLIQUEES.	89
V. TRAITEMENT.	94
VI. PREVENTION.....	111
CONCLUSION.....	119
RESUMES	121
ANNEXES	125
BIBLIOGRAPHIE.....	129

Liste des abréviations

ACC	: Anticoagulant circulant
ACCP	: American College of Chest Physicians
ACL	: Anticorps anticardiolipines
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdien
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AT	: Antithrombine
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVK	: Anti-vitamine K
DIU	: Dispositif intra-utérin
DRESS	: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
ECG	: Electrocardiogramme
EP	: Embolie pulmonaire
FC	: Fausse couche
FIV	: Fécondation in vitro
FT	: Facteur tissulaire
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée
HTA	: Hypertension artérielle
IDM	: Infarctus du myocarde
IMC	: Indice de masse corporelle
INR	: International Normalised Ratio
K	: Kallicréine
MAP	: Menace d'accouchement prématuré
MFIU	: Mort foetale in utéro

MPP	: Maladie post-phlébitique
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
MTHFR	: Méthylène tétrahydrofolate réductase
NFS	: Numération formule sanguine
PDF	: Produits de dégradation de la fibrine
PK	: Prékallitréine
PS	: Protéine S
RCH	: Rectocolite hémorragique
RPM	: Rupture prématurée des membranes
SA	: Semaine d'aménorrhée
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
SFAR	: Société française d'anesthésie réanimation
TA	: Tension artérielle
TCK	: Temps de céphaline kaolin
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
TP	: Taux de prothrombine
TQ	: Temps de quick
TS	: Temps de saignement
TV	: Toucher vaginal
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VCI	: Veine cave inférieure
VO	: Veine ovarienne
VOD	: Veine ovarienne droite

INTRODUCTION

Rudolf Virchow (1821-1902) médecin pathologiste allemand est à l'inventeur du terme « embolie » et à l'origine de la notion de maladie thromboembolique en 1884. Dans une série de 76 autopsies il identifia 18 cas de TVP dont 11 avec EP. Son nom est rattaché à la triade explicitant la genèse d'une thrombose, la triade de Virchow ^[1], selon lui trois facteurs concourent à la formation d'un thrombus :

- La stase.
- L'altération de la paroi vasculaire.
- Le contenu sanguin, avec en particulier les éléments figurés du sang et les facteurs de la coagulation.

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une des complications les plus fréquentes de la grossesse et représente l'une des causes majeures de mortalité maternelle, survenant en période anténatale et en post-partum. Les antécédents personnels ou familiaux de MTEV, la présence de facteurs de risque cliniques ou biologiques augmentent le risque de sa survenue.

La survenue de phlébite lors de la grossesse ou dans la période du post-partum constitue une situation rare mais grave, vu le risque d'embolie pulmonaire qui représente une cause importante de mortalité maternelle, ainsi que le risque du syndrome post-phlébitique qui met en jeu le pronostic fonctionnel du membre ^[2,3]

Le diagnostic de cette pathologie est devenu facile grâce à l'échographie doppler qui est un examen facile et non invasif.

Le but de notre travail est d'étudier l'incidence de cette pathologie dans notre contexte, définir les différents facteurs de risque, comprendre la physiopathologie, Identifier les différentes formes cliniques et en expliquer la prise en charge.

RAPPEL

ANATOMIQUE

I- Artères et veines : quelles différences ? [4]

Le sang circule à l'intérieur d'un réseau constitué de 100 000 kilomètres de canalisations, aux calibres parfaitement adaptés à leurs fonctions :

- les artères, depuis la grosse aorte (2,5 centimètres de diamètre) jusqu'aux petites artérioles (pas plus de 2 millimètres), conduisent le sang chargé d'oxygène du cœur vers les organes,
- les capillaires, fins "comme des cheveux", assurent, à l'intérieur de chaque organe, la circulation du sang,
- les veines ramènent au cœur le sang chargé de gaz carbonique.

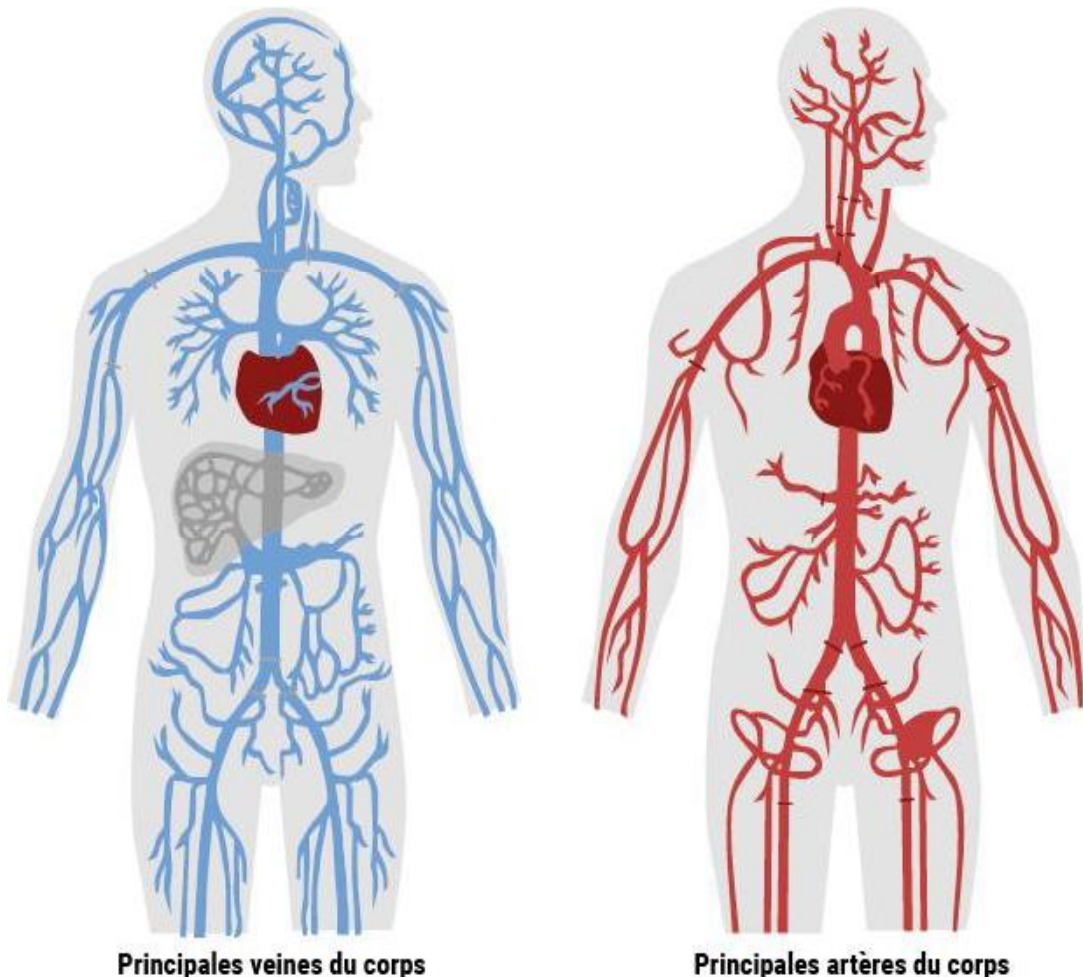


Figure 1 schéma des principales artères et veines du corps [4]

A. Les artères : le sang irrigue les organes :

Une artère se présente en 3 couches distinctes :

- Une couche interne, l'intima : Composée notamment de collagène, le matériau qui donne sa rigidité aux tissus. Elle est recouverte d'un revêtement anti-adhésif : l'endothélium, sur lequel glissent le sang et tout ce qu'il transporte,
- Une couche intermédiaire, la média : C'est la partie vivante de l'artère. Dotée d'une élasticité naturelle grâce à ses cellules musculaires lisses, elle permet à l'artère de modifier son calibre (lumière) et son état de tension, donc le niveau de pression du sang en se contractant et en se dilatant,
- Une couche externe, l'adventice : Cette dernière sert à l'arrimage des artères sur les tissus qu'elles traversent.

L'endothélium, un rôle central dans la régulation de la vasomotricité et de l'hémostase.

L'endothélium, revêtement de la paroi interne de l'artère, a une vie propre.

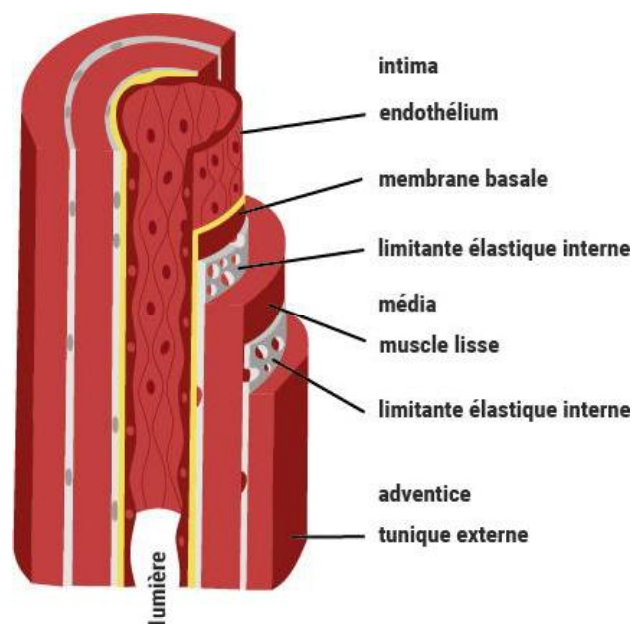


Figure 2 : couches constituant une artère [4]

Outre le fait qu'il soit suffisamment lisse pour empêcher les éléments du sang d'adhérer à sa surface, il est composé de cellules qui sécrètent diverses substances exerçant 2 effets :

- Des facteurs dilatants (les agents vasodilatateurs) et contractants (les agents vasoconstricteurs), agissant sur les cellules musculaires lisses qui font varier le calibre (lumière) de l'artère : oxyde nitrique et prostacycline (agents vasodilatateurs), endothéline, thromboxane, et angiotensine II (agents vasoconstricteurs),
- Des facteurs agissant sur les constituants du sang, en particulier sur l'activité de coagulation : les plaquettes et divers autres facteurs chimiques de la coagulation normale (hémostase), telle que la prostacycline (qui a un effet anti-agrégant plaquettaire) et l'activateur tissulaire du plasminogène. Ce dernier est un activateur du plasminogène, ingrédient de base d'une enzyme très précieuse, la plasmine, qui dissout les caillots sanguins (on parle de thrombolyse).

B. Les veines : le sang revient vers le cœur

Les veines sont constituées d'une paroi extensible permettant au système veineux d'assurer un rôle de réservoir de sang.

Par rapport aux artères, les veines ont très peu de cellules musculaires lisses. Elles peuvent se dilater de façon importante, en revanche elles ont une faible capacité de contraction.

C'est par les veines que le sang bleuâtre, pauvre en oxygène et riche en gaz carbonique, effectue son voyage de retour, des organes vers le cœur. La pression sanguine due aux contractions cardiaques n'intervient pas dans cette deuxième partie du trajet et le retour veineux n'est réalisé que par les veines elles-mêmes.

Les veines (surtout celles des membres inférieurs), ont un travail considérable à fournir, assistées de différents mécanismes :

- des valvules, situés le long des grosses veines des jambes empêchent le sang de refluer vers le bas,
- le jeu naturel des muscles des jambes, des bras, du dos, de l'estomac, etc., agit en comprimant les veines quand nous sommes en mouvement...
- lorsque nous marchons, la plante du pied, irriguée par de multiples vaisseaux sanguins, agit comme une *éponge* chassant le sang vers le haut à chaque nouveau pas.

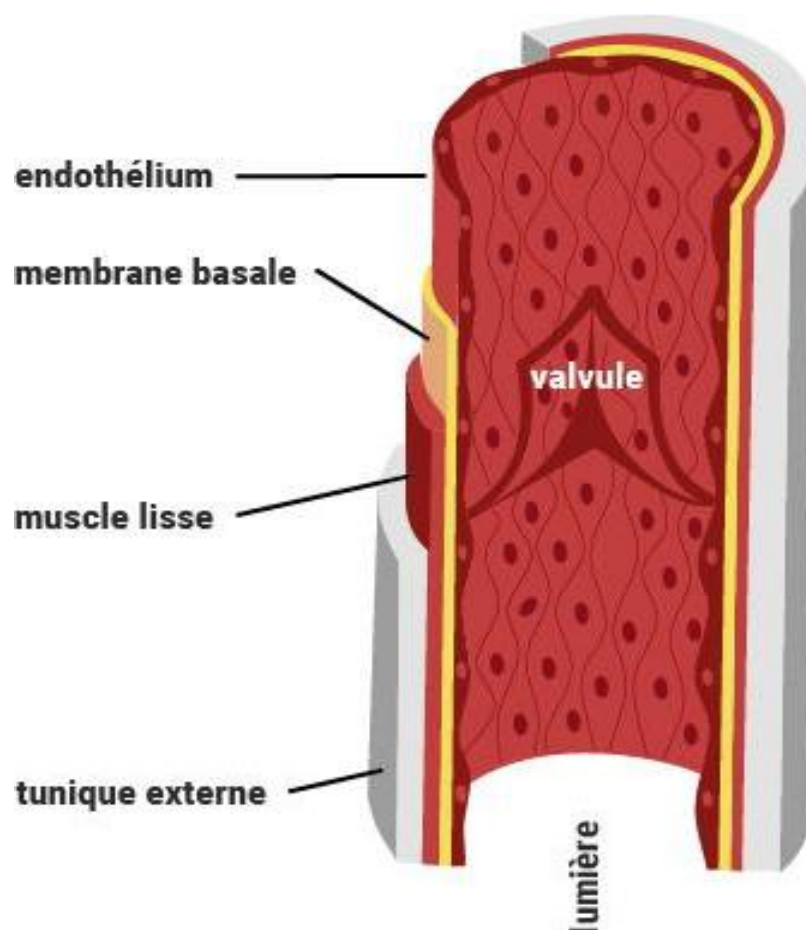


Figure 3: couches constituant une veine [4]

II- Anatomie des veines des membres inférieurs :

Au niveau des membres inférieurs, le réseau veineux est formé de deux entités distinctes entre lesquelles existent des communications. [5]

- Le réseau veineux superficiel est situé sous la peau, au-dessus des muscles (*sus-aponévrotique*). Sa fonction est le drainage de la peau et des tissus sous cette dernière (sous-cutanés). Il est souvent directement visible. L'augmentation anormale du calibre des veines de ce réseau forme les varices.
- Le réseau veineux profond draine les muscles et les tissus profonds. Il est dit *sous-aponévrotique* car situé derrière la membrane fibreuse séparant les muscles de la peau (aponévrose). [5]

Les communications entre ces deux réseaux se font par des veines dites *perforantes* qui, en conditions normales, ne permettent des échanges que dans le sens réseau superficiel vers réseau profond.

Les veines sont munies en dessous du pli de l'aîne (correspondant anatomiquement au ligament inguinal) de valvules empêchant le reflux sanguin et les échanges dans le sens réseau veineux profond vers réseau veineux superficiel et dans le sens proximal vers la distalité. Ces valvules ont une densité décroissante à mesure que l'on se rapproche de la racine des membres. Elles sont également plus nombreuses au niveau du système profond. Elles imposent donc la circulation du système superficiel vers le système profond et du bas vers le haut (pour un sujet debout).

En cas d'altération des valves, destruction, absence (agénésie) ou inefficacité par dilatation de la veine, on obtient un tableau d'incontinence veineuse dont la manifestation la plus visible est la formation de varices.

A- Le réseau veineux profond :

Il est constitué par les veines satellites des artères aux membres inférieurs. Ces veines prennent le nom de l'artère correspondante. Elles sont, en règle générale, au nombre de deux par artère en dessous du genou et uniques au-dessus. Elles sont le plus souvent très proches des os.

∅ Au niveau de la jambe (niveau sural) :

- veines tibiales antérieures dans la partie antéro-externe du mollet ;
- veines tibiales postérieures dans la partie postérieure du mollet ;
- veines péronières dans la loge (partie) postérieure ;
- veines musculaires, comprenant les veines jumelles et soléaires, situées respectivement au sein des muscles jumeaux et soléaire (dont l'ensemble forme le triceps sural).

La réunion des veines tibiales postérieures et péronières forme le tronc tibio-péronier qui s'unit aux veines tibiales antérieures pour donner naissance à la veine poplitée qui peut être dédoublée dans un tiers des cas. Les veines jumelles se jettent dans la veine poplitée au niveau du creux du même nom (arrière du genou).

∅ Au niveau de la cuisse :

- La veine fémorale superficielle, principale veine collectrice, pouvant être dédoublée
- La veine fémorale profonde, veine collectrice accessoire
- La veine fémorale commune issue de la réunion de la fémorale superficielle et de la profonde au niveau du ligament inguinal, situé au pli de l'aîne. Elle reçoit la veine saphène interne, un peu au-dessus, au niveau du triangle de Scarpa. Son trajet est parallèle à celui de l'artère fémorale et situé en dedans de cette dernière.

Ø Au-dessus du pli de l'aîne :

- La veine fémorale commune devient veine iliaque externe puis veine iliaque primitive à la suite de sa réunion avec la veine iliaque interne. La réunion des deux veines iliaques primitives au niveau de la cinquième vertèbre lombaire donnant naissance à la veine cave inférieure. [5]

B- Le réseau veineux superficiel :

Les deux veines principales de ce réseau sont les veines saphène interne (ou grande saphène) et saphène externe (ou petite saphène).

- La veine saphène interne naît en regard de la malléole interne (excroissance osseuse de la partie inférieure et interne du tibia au-dessus de la cheville) et chemine plus ou moins verticalement le long de la face interne du membre inférieur. Au niveau du triangle de Scarpa, elle traverse une aponévrose, le *fascia cribiformis*, pour s'unir à la veine fémorale commune en formant une crosse. À ce niveau existe une valvule, dite ostiale car située à son origine, empêchant le sang veineux de la veine fémorale commune de refluer dans la saphène interne. La veine saphène interne reçoit tout au long de son trajet de nombreuses veines collatérales superficielles. L'incontinence de cette valvule peut obliger le retrait chirurgical de cette veine saphène au niveau de la crosse (*éveinage et crossectomie*).

- La veine saphène externe naît au niveau de la malléole externe (excroissance osseuse de la partie inférieure et externe du péroné situé juste au-dessus de la cheville) puis chemine à la face postérieure de la jambe pour s'aboucher par une crosse dans la veine poplitée. Cependant son anatomie est très inconstante et sa terminaison variable (saphène interne, fémorale profonde, fémorale superficielle).

- Par ailleurs, il peut exister une veine saphène accessoire reliant la veine saphène interne et la veine saphène externe. [5]

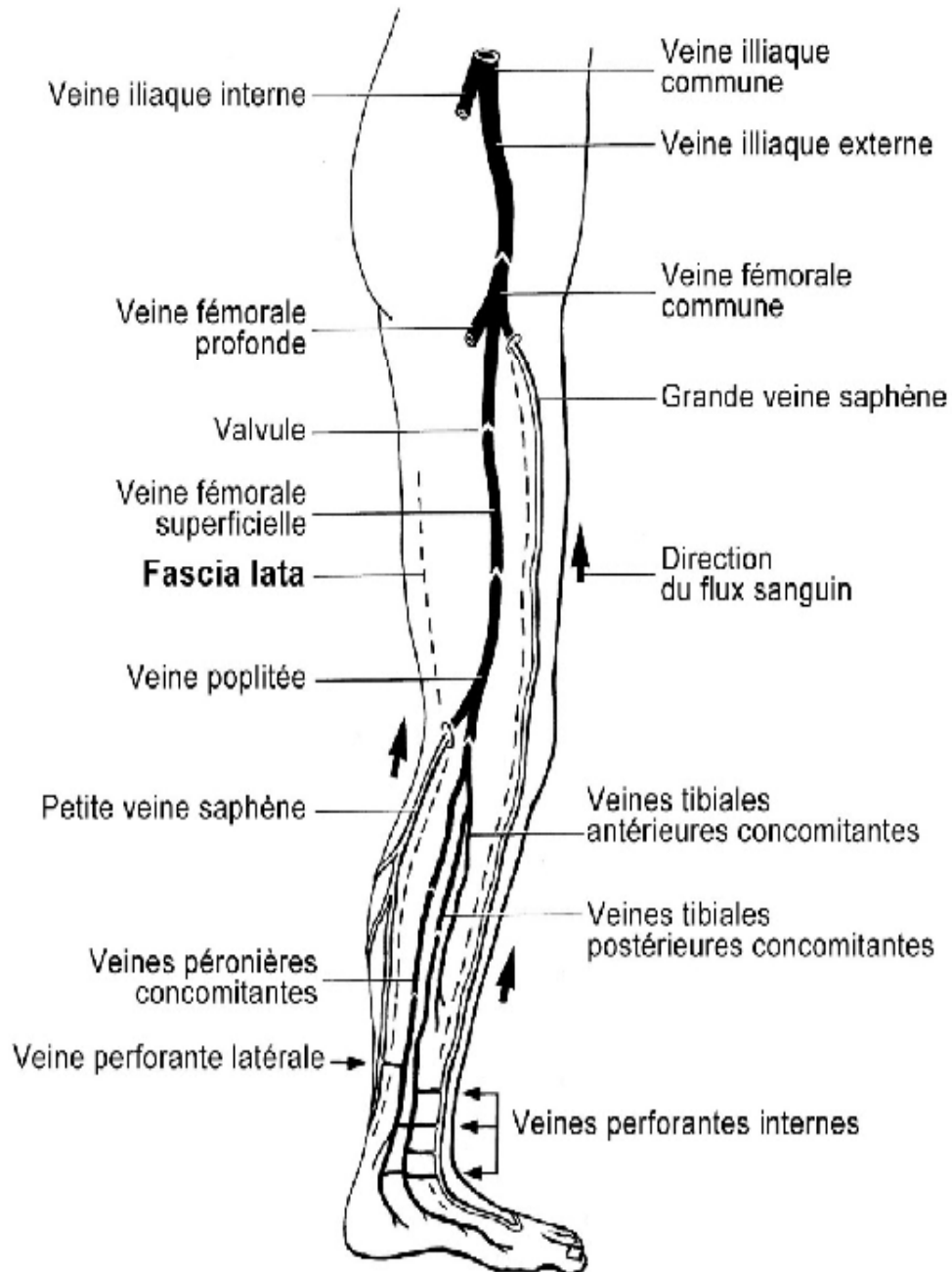


Figure 4: Anatomie des veines des membres inférieurs ^[161]

III- Anatomie des veines iliaques [6]

Le sang veineux part des réseaux capillaires et remonte vers la racine des membres pour se jeter dans les veines iliaques qui constituent le grand tronc collecteur veineux pour la partie inférieure de l'organisme.

Calquées sur les artères, elles constituent l'origine de la veine cave inférieure, il existe donc de chaque côté une veine iliaque externe et une veine iliaque interne dont la confluence forme la veine iliaque commune. La disposition des veines par rapport aux artères est importante à connaître, mais diffère à droite et à gauche. Cela tient à ce que la bifurcation aortique se fait à gauche de la ligne médiane, tandis que la constitution de la veine cave a lieu à droite. D'autre part, la veine cave se forme un peu plus bas que la bifurcation aortique.

La veine iliaque externe continue la veine fémorale sous l'arcade fémorale, elle est située dans l'artère : les deux vaisseaux sont engainés par un feuillet conjonctif qui les applique contre le bord interne du muscle psoas et les retient au-dessus du pelvis. À mesure qu'elle monte, la veine tend à se placer en arrière de l'artère, si bien qu'à gauche elle peut passer derrière l'origine de l'artère iliaque interne.

La veine iliaque externe reçoit les veines épigastriques inférieures et circonflexes iliaques profondes.

La veine iliaque interne, appelée aussi veine hypogastrique, est un tronc veineux volumineux et court qui collecte tout le sang veineux du petit bassin et du périnée par l'intermédiaire des veines satellites des branches de l'artère iliaque interne. Elle reçoit le sang des:

- veine ombilicale
- veine glutéale, veine pudendale interne, veines obturatrices
- veines sacrales latérales
- veine rectale moyenne et veine vésicale

- veine utérine et veine vaginale pour la femme

Elle peut être simple, dédoublée ou plexiforme. Le type double est le plus fréquent avec une veine principale en arrière et en dedans de l'artère (veine hypogastrique postérieure) et une veine antérieure plus grêle (veine hypogastrique antérieure). Sa longueur moyenne est de quatre à cinq centimètres et son calibre de douze millimètres. La veine iliaque interne longe l'ouverture supérieure du pelvis puis, près de sa terminaison la partie latérale de l'aile de l'os sacrum. Elle est croisée en avant par l'artère homonyme. La veine gauche est plus en arrière que la droite, surtout à sa partie supérieure. Chacune d'elles s'unit à angle aigu, devant l'interligne de l'articulation sacro-iliaque, à la veine iliaque externe pour former la veine iliaque commune. La veine iliaque interne collecte le sang veineux des viscères pelviens: partiellement pour certains (utérus et rectum), en totalité pour d'autres, des parois du bassin, de la région fessière, du périnée et des organes érectiles.

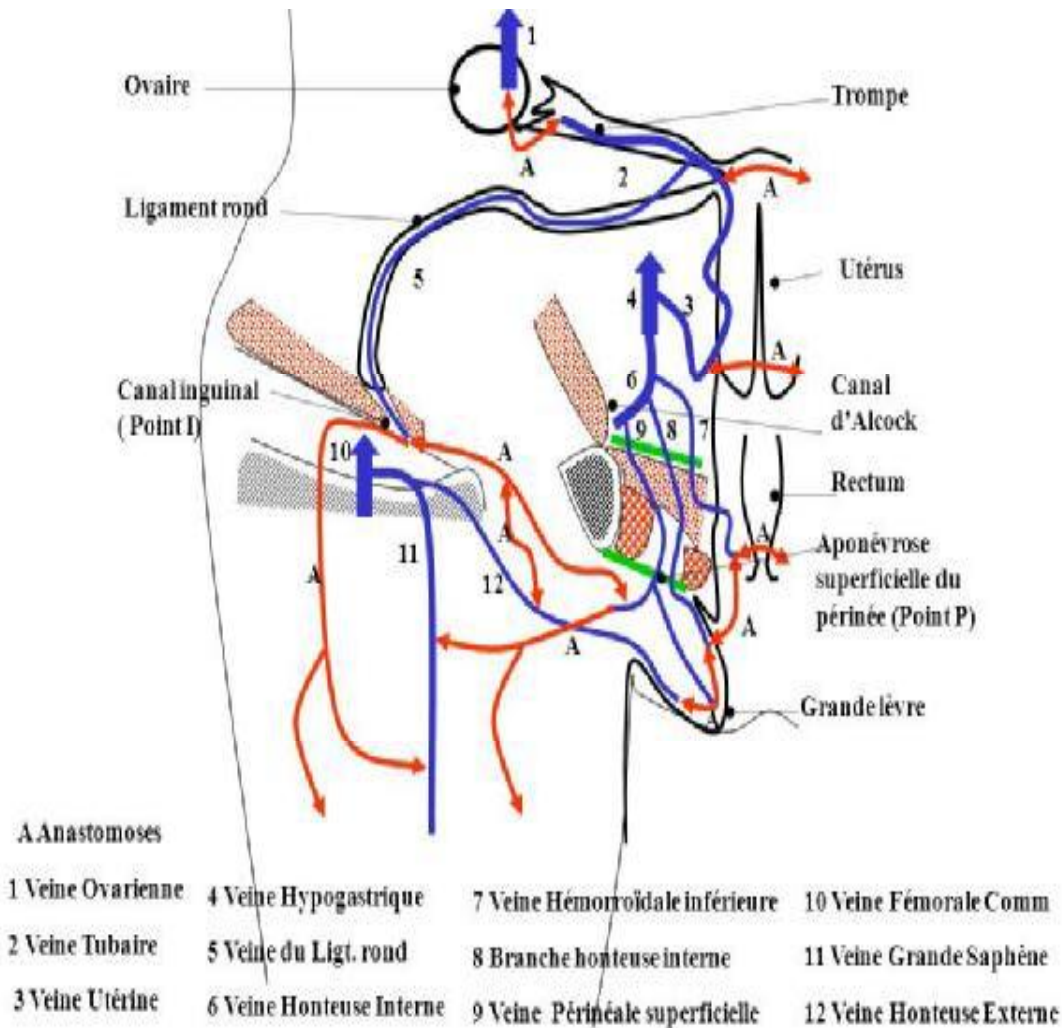


Figure 5: Différentes branches collatérales des veines iliaques [164]

Les veines iliaques communes sont donc formées derrière l'artère iliaque interne. Elles se terminent d'autre part en convergeant selon un angle de 70 degrés pour former la veine cave inférieure, au bord inférieur du disque L4-L5, nettement à droite de la ligne médiane. Il en résulte que la veine iliaque interne gauche est plus longue que la droite.

D'autre part, la veine iliaque commune droite monte presque verticale, passant derrière l'artère iliaque commune, pour finalement lui devenir externe ; tandis que la veine gauche est presque transversale au-dessous de son artère satellite et va passer derrière l'origine de l'artère iliaque commune droite. La veine iliaque commune gauche reçoit la veine sacrale médiane.

IV- Anatomie de la veine cave inférieure :

La veine cave inférieure se situe dans l'espace rétro-péritonéal médian avec l'aorte, les chaînes lymphatiques et les nerfs.

Elle amène au cœur le sang veineux de la partie sous-diaphragmatique du corps, et plus particulièrement vers l'oreillette droite [7,8]

-**Origine** : La veine cave inférieure naît à hauteur de la 5ème vertèbre lombaire. Elle correspond à la réunion des veines iliaques communes. [7,8]

-**Trajet** : La veine cave inférieure remonte à l'avant des corps vertébraux et à l'arrière de l'aorte jusqu'à la première vertèbre lombaire. Elle continue ensuite de remonter en s'inclinant vers la droite, et passe à travers l'orifice diaphragmatique. [7,8]

-**Terminaison** : La veine cave inférieure rejoint et s'achève au niveau l'oreillette droite. [7,8] A ce niveau, se forme un repli musculéux, nommé valvule de la veine cave inférieure ou valvule d'Eustachi.

-**Branches collatérales** : De nombreuses branches collatérales s'abouchent le long du trajet de la veine cave inférieure [7,8]:

- Veines lombaires. Elles constituent des veines satellites aux artères lombaires. Chaque veine lombaire vient s'aboucher à l'arrière de la veine cave inférieure.
- Veines rénales. Formant deux troncs veineux, les veines rénales viennent s'aboucher sur les faces latérales de la veine cave inférieure au niveau de la première vertèbre lombaire.
- Veine ovarienne droite. Elle remonte le long de la veine cave inférieure avant de s'aboucher en dessous de l'abouchement des veines rénales.
- Veine surrénale ou capsulaire moyenne droite. Elle s'abouche sur la face arrière de la cave inférieure, entre l'abouchement des veines rénales et le passage à travers l'orifice diaphragmatique.

- Veines sus-hépatiques. Généralement au nombre de deux, ces veines s'abouchent sur la veine cave inférieure en dessous du diaphragme.
- Veines diaphragmatiques inférieures. Elles s'abouchent sur la face avant de la veine cave inférieure, au niveau du passage diaphragmatique.

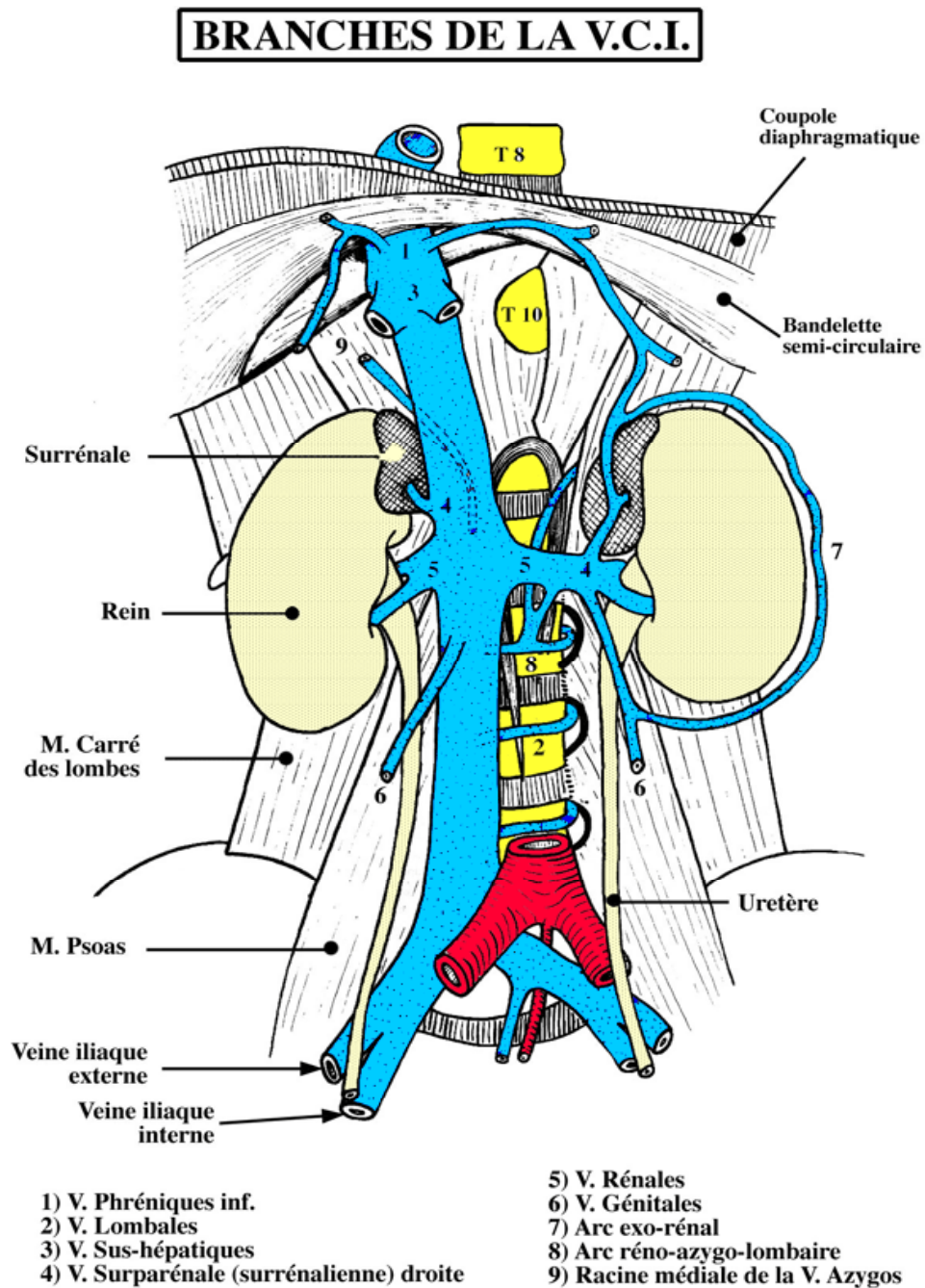


Figure 6 : Schéma des collatérales de la veine cave inférieure [162]

V- Anatomie des veines ovariennes :

Les veines ovariennes droite et gauche assurent le drainage veineux des éléments latéraux du tractus génital interne : trompes utérines, ovaires, ligament rond.

La veine ovarienne a pour origine le plexus pampiniforme. Elle est composée initialement de 4 à 5 branches formant rapidement deux troncs suivant le trajet du ligament lombo-ovarien (avec l'artère ovarienne), et devient unique au niveau de L4, ou elle croise l'uretère. La VOD remonte l'espace rétro-péritonéal en arrière de l'iléon distal et du troisième duodénum [9].

Selon une étude de Kauppila en 1970, le diamètre des VO est en moyenne de 3,1 mm. Il augmente significativement après la première grossesse (5,1mm) puis tend à se stabiliser (5,4mm au-delà de cinq grossesses) [10].

La veine ovarienne droite se jette dans la VCI antérolatéralement en angle oblique et au niveau de L2 [11] et exceptionnellement dans la veine rénale droite, la veine ovarienne gauche dans la veine rénale gauche en angle droit.

Les variations anatomiques de la veine ovarienne gauche sont plus fréquentes, pouvant se jeter dans la veine surrénale inférieure, dans une des veines lombaires ou dans la VCI.

La veine ovarienne est un des 3 collecteurs principaux des réseaux pelviens veineux avec la veine iliaque interne (ou se jette la veine utérine) et avec la veine rectale supérieure. [10]

Le réseau veineux pelvien comprend de nombreuses anastomoses et relativement peu de valves [10] ce qui favorise la circulation dans les deux sens.

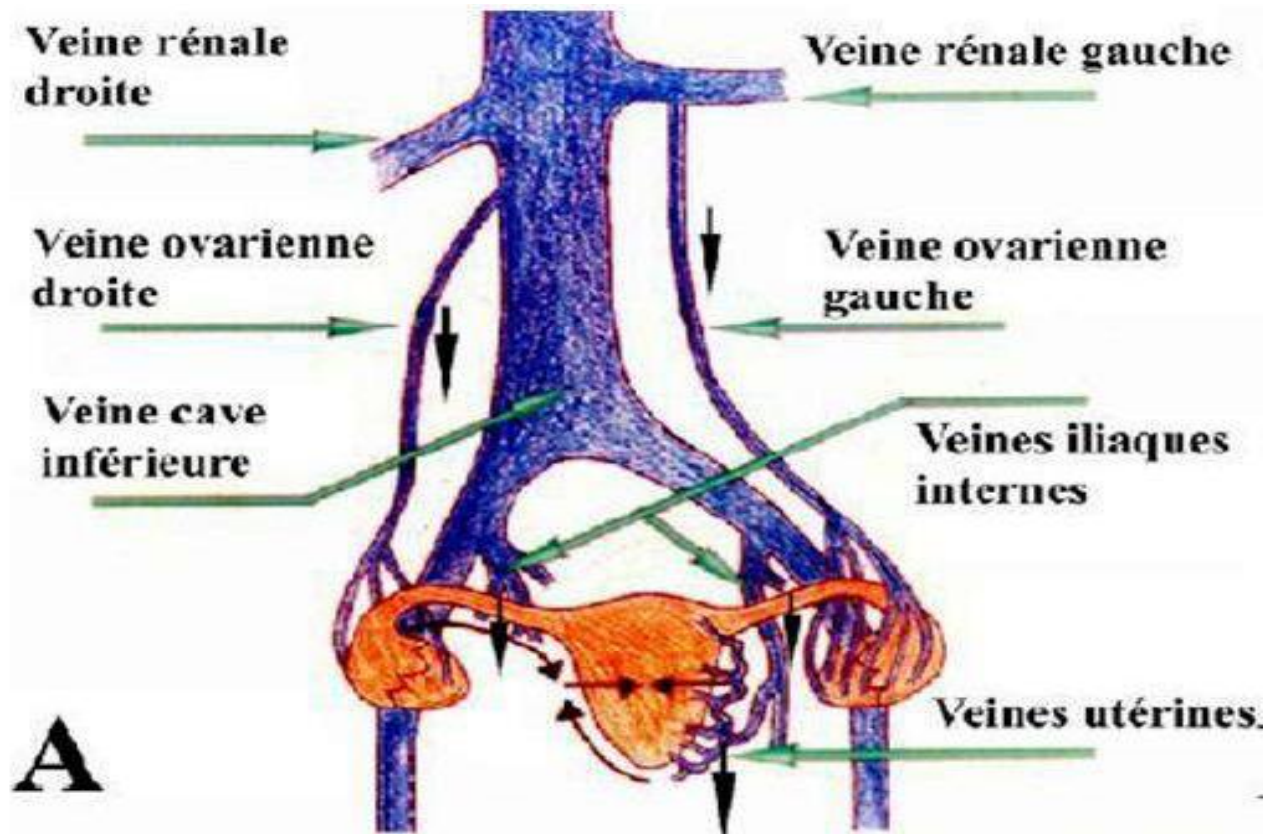


Figure 7:Schéma des veines ovariennes droite et gauche [165]

PHYSIOLOGIE :

I-L'hémostase [12]

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies par réparation de la brèche vasculaire. Elle comprend classiquement plusieurs étapes qui sont en fait étroitement intriquées :

- l'hémostase primaire comportant deux temps : un temps vasculaire et un temps plaquettaire,
- la coagulation plasmatique aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine insoluble,
- la fibrinolyse qui permet la dissolution du caillot de fibrine lorsque la plaie est cicatrisée.

A.L'hémostase primaire (figure 8)

Au cours de cette étape interviennent le vaisseau, en particulier la paroi vasculaire, les plaquettes et au moins deux protéines plasmatiques : le facteur Willebrand et le fibrinogène, ces deux protéines étant également présentes à l'intérieur des plaquettes.

a) La vasoconstriction réflexe du vaisseau lésé est un élément de défense important mais très court, surtout efficace pour les vaisseaux de petit calibre. La diminution du calibre peut atteindre 40 % de sa taille initiale.

Elle constitue le temps vasculaire et facilite l'adhésion des plaquettes au collagène du sous-endothélium.

b) L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium s'effectue par l'intermédiaire du facteur Willebrand, fixé sur son récepteur membranaire : la protéine GPIIb. Ce phénomène est très rapide. Il provoque l'activation des plaquettes.

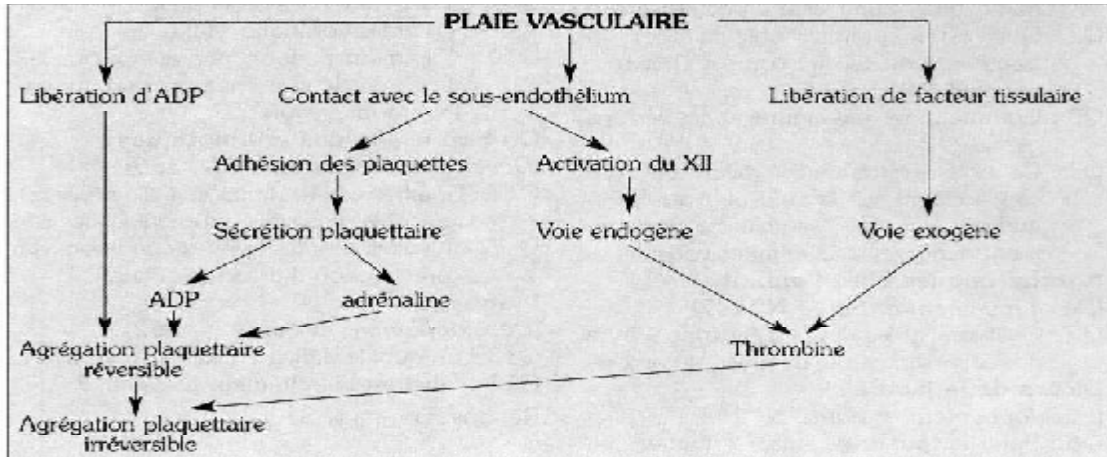


Figure 8: Schéma de l'hémostase primaire et liens avec la coagulation [12]

c) La sécrétion plaquettaire : Les plaquettes activées changent de forme, se contractent et, par un mécanisme actif, expulsent les granules contenant des éléments ayant une action agrégante : ADP, adrénaline, noradrénaline.

Ces éléments vont provoquer l'activation d'autres plaquettes et l'agrégation plaquettaire.

d) L'agrégation plaquettaire : correspond à l'accotement des plaquettes entre elles. Elle s'effectue en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes lors de l'étape précédente. Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène qui se fixent sur un récepteur de la membrane plaquettaire la GPIIb/IIIa.

Cette étape devient rapidement irréversible sous l'action de la thrombine, générée par la coagulation plasmatique, elle-même déclenchée très rapidement après la lésion du vaisseau.

e) La formation du clou plaquettaire : Les plaquettes agrégées meurent très rapidement, leurs membranes fusionnent et les cellules sont lysées, libérant les éléments du cytoplasme. L'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé le clou plaquettaire ou clou hémostatique ou encore thrombus blanc. L'hémostase primaire peut être explorée globalement par le temps de saignement (TS).

B. La coagulation (figure 9)

La coagulation intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire, ce dernier étant insuffisant pour assurer une hémostase complète.

L'étape finale de la coagulation est la transformation de fibrinogène en fibrine, sous l'action de la thrombine. Cette transformation a lieu après une série de réactions faisant intervenir de nombreux facteurs, plasmatiques, mais aussi plaquettaires. La coagulation est donc étroitement liée à l'hémostase primaire.

On distingue classiquement deux voies permettant d'aboutir à cette formation de thrombine : la voie endogène ou intrinsèque et la voie exogène ou extrinsèque, toutes deux aboutissant à l'activation du facteur X. Une voie commune aboutit ensuite à la formation de thrombine.

Les facteurs de la coagulation sont indiqués en chiffres romains, accompagnés d'un "a" lorsqu'ils sont activés.

1. La voie exogène : fait intervenir le facteur tissulaire, le facteur VII et le facteur X.

- **Mécanisme :**

Le facteur tissulaire (FT) s'associe au facteur VII pour former un complexe [FT-FVII] qui active rapidement le facteur X.

La voie exogène peut être explorée globalement par le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP).

2. La voie endogène : fait intervenir de très nombreux facteurs :

-Les facteurs contacts : facteur XI facteur Rosenthal ou PTA ; facteur XII facteur Hageman ; kallikréine (K)= facteur Fletcher provenant de l'activation de la prékallikréine (PK) ; kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) = facteur Flaageac.

-Les autres facteurs : facteur IX = facteur anti hémophilique B ; facteur VIII = facteur anti hémophilique A ; les phospholipides de la membrane plaquettaire ; facteur 3 plaquettaire (F3P) ; le calcium (Ca^{++}).

- **Mécanisme :**

Le facteur XI, activé par le facteur XIIa, vient activer le facteur IX (qui devient IXa).

Le facteur IXa se fixe sur les phospholipides de la membrane plaquettaire, par l'intermédiaire du calcium. C'est à ce niveau que le facteur IXa vient ensuite activer le facteur X, cette activation n'étant rapide qu'en présence de facteur VIII. La voie endogène peut être explorée globalement par le temps de céphaline kaolin (TCK) ou temps de céphaline activé (TCA).

3. Voie commune

- **Formation de thrombine :**

-Les voies exogène et endogène mènent toutes deux à l'activation du facteur X.

-Le facteur Xa active le facteur V et va former un complexe avec le facteur Va, en présence de calcium et des phospholipides de la membrane plaquettaire. Ce complexe, encore appelé "prothrombinase" active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Le facteur V est également activé par la thrombine formée, ce qui amplifie le phénomène.

- **Formation de fibrine :**

-C'est la thrombine qui va transformer le fibrinogène en fibrine, qui se polymérise.

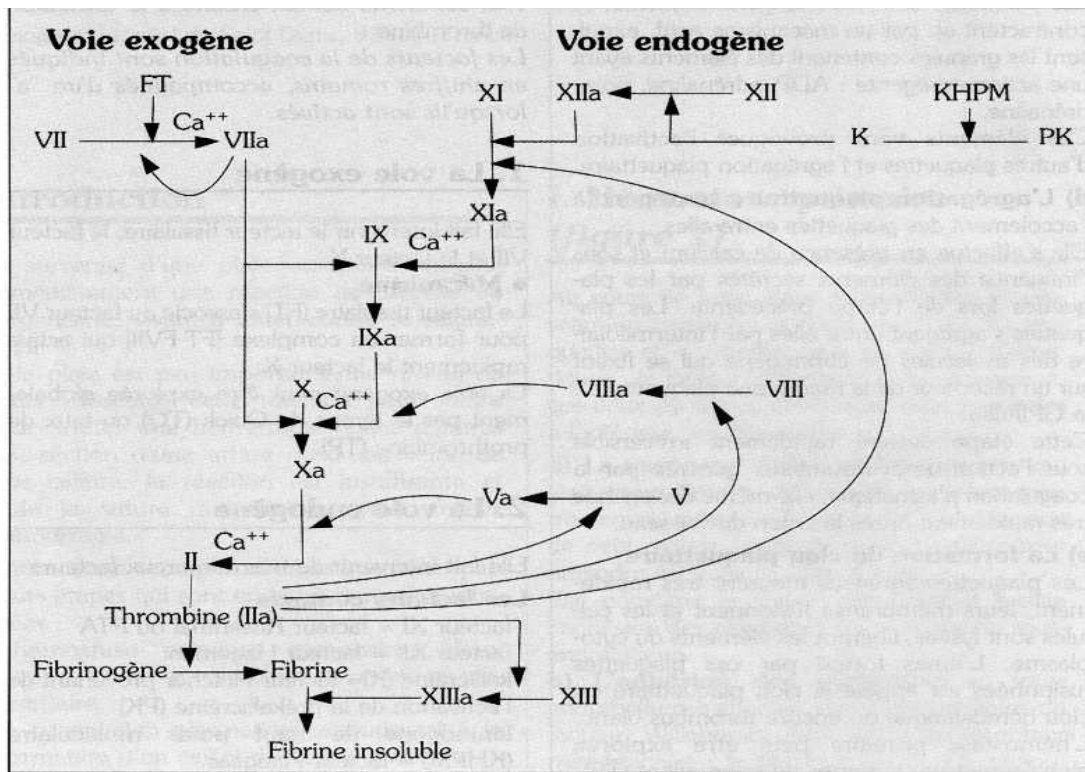


Figure 9: Etapes de la coagulation [12]

- **Stabilisation de la fibrine :**

-La dernière étape de la coagulation fait intervenir le facteur XIIIa qui vient stabiliser le caillot de fibrine en rendant insoluble le polymère de fibrine. L'activation du facteur XIII est accélérée par la thrombine, ainsi que par la fibrine.

C.La fibrinolyse :

La formation d'un caillot de qualité va permettre de stopper l'hémorragie et la cicatrisation de la plaie vasculaire. Cette cicatrisation terminée, le caillot, devenu inutile, va être dissout par un mécanisme faisant intervenir d'autres facteurs. Ce mécanisme est la fibrinolyse.

Les facteurs :

- le plasminogène,
- le tPA (activateur tissulaire du plasminogène),
- les facteurs de la phase contact : surtout le facteur XIIIa,
- l'urokinase.

• **Mécanisme** (figure 10) :

Sous l'action des activateurs (tPA, facteur XII, urokinase), le plasminogène présent entre les mailles du caillot, est transformé en plasmine. Cette plasmine formée va "découper" le caillot de fibrine en fragments qui seront ensuite éliminés dans la circulation. Ces fragments sont les produits de dégradation de la fibrine (ou PDF).

En cas de lyse localisée d'un caillot, seuls les produits de dégradation de la fibrine sont retrouvés dans le sérum du malade. En cas de fibrinolyse généralisée, on retrouve également des produits de dégradation du fibrinogène : parmi les PDF, on retrouve des fragments Y (produits précoces de dégradation du fibrinogène), des fragments X (produits précoces de dégradation du fibrinogène et de la fibrine), des fragments D et E (produits terminaux), et des D-Dimères qui proviennent de la fibrine ayant subi l'action du facteur XIII. Les D-Dimères permettent d'identifier les PDF provenant exclusivement de la fibrine dégradée.

En pathologie, en cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), on retrouve dans la circulation des complexes solubles résultant de l'accolement des monomères de fibrine aux PDF.

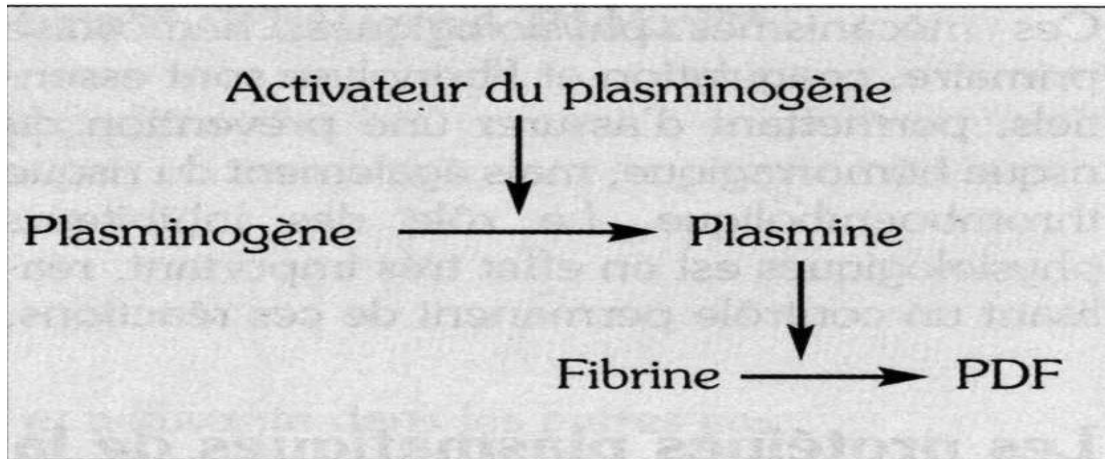


Figure 10: Schéma de la fibrinolyse. [12]

D. Inhibiteurs :

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont indispensables pour assurer un équilibre des réactions. Ils agissent en contrôlant les phénomènes d'activation de la coagulation.

Les inhibiteurs de la coagulation :

- L'antithrombine III (ATIII) inhibe essentiellement le facteur Xa et la thrombine.
- La protéine C et la protéine S forment un complexe inhibant les facteurs Va et VIIIa. La protéine C est activée par la thrombine, après que celle-ci soit fixée sur son récepteur endothélial : la thrombomoduline.
- Il existe également des inhibiteurs de la fibrinolyse, qui sont en fait des anti-activateurs (anti tPA, anti urokinase...

II- Les modifications de l'hémostase pendant la grossesse

normale :

Le processus de l'hémostase est un équilibre dynamique et délicat entre le système de coagulation et de fibrinolyse. Pourtant, pendant la grossesse l'équilibre total s'oriente vers une situation d'hypercoagulabilité qui devient plus marquée autour du terme et la période immédiate du post-partum, et retourne à la situation normale dans environ 4-6 semaines après la délivrance [17,18].

A- Activation de la coagulation : [17,19]

Elle s'effectue par une importante augmentation de la synthèse de plusieurs facteurs :

* Le niveau du Fibrinogène (facteur I) augmente pendant la grossesse, la quantité totale du fibrinogène circulant est approximativement deux fois que la situation de normale [20, 21].

* les études des niveaux du prothrombine (facteur II) pendant la grossesse : ont rendu des résultats non concluants, avec des comptes rendus des deux :

Une augmentation précoce pendant la grossesse suivie par une diminution progressive puis retour aux niveaux normaux [22], ou sans changement [23].

* facteur V des augmentations de concentrations précocement pendant la grossesse sont suivies par une diminution et stabilisation [22].

* Facteur VII augmente aussi graduellement pendant la grossesse, porté à autant dix fois les valeurs normales à la fin de la période de gestation [24].

* les niveaux des facteurs IX, X et XII augmentent progressivement pendant la grossesse [25, 26].

* Tandis que certains auteurs [27, 28] trouvent que les niveaux du facteur XI augmente graduellement pendant la grossesse, pour arriver à un niveau moyen

entre 60 et 70% à terme, autres [29] rapportent que ces niveaux du facteur XI restent stables ou montrent une légère augmentation.

* facteur XIII, le facteur stabilisant la fibrine, augmente dans la période précoce de grossesse, pour retourner aux valeurs normales au troisième trimestre [30].

B. Diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation: [19,31]

Elle est due principalement à une diminution du taux de la protéine S dès le 1er trimestre de la grossesse.

Il est classiquement admis que le taux d'antithrombine III (AT) est légèrement diminué au cours de la grossesse sans répercussion physiologique notable.

L'activité du protéine C apparaît être non affectée par la grossesse [23,32, 33, 17].

C. Variation de l'activité fibrinolytique : [19]

La fibrinolyse est diminuée au cours de la grossesse et du travail, mais redevient très rapidement normale dans le post-partum. Cette diminution d'activité est liée principalement à la diminution de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et à l'augmentation des inhibiteurs de l'activation du plasminogène (PAI-1 et PAI-2), le PAI-2 n'existant que chez la femme enceinte.

Globalement, l'état procoagulant de la femme enceinte conduit à une augmentation de la génération de thrombine et de fibrine avec, comme corollaire, l'augmentation de la génération de D-dimères (produit de dégradation de la fibrine) dont le taux augmente progressivement au cours de la grossesse.

Cette physiologie délicate peut rapidement conduire à un événement thromboembolique veineux si d'autres facteurs de risque s'y ajoutent.

FACTEURS DE

RISQUE DE LA MTEV :

La MTEV est une maladie multifactorielle. Les patients peuvent présenter plusieurs facteurs de risque ; l'effet entre ces facteurs peut être additif ou multiplicatif. [34]

On distingue des facteurs de risque cliniques (transitoires ou persistants) et/ou biologiques (acquis ou héréditaires). Dans la moitié des cas, aucun facteur n'est identifié. Ces facteurs de risque diffèrent en termes de fréquence et d'intensité de risque. [34]

Les facteurs de risque artériels comme le tabac, le diabète, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle ne sont pas des facteurs de risque de MTEV.

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque ACQUIS de MTEV [34]

	Persistant	Transitoire
Majeurs (Odds ratio >6)		
Chirurgie récente (<3 mois)		+
Traumatisme des membres inférieurs (<3 mois)		+
Hospitalisation pour affection médicale aiguë (<3 mois)		+
Cancer en cours de traitement	+	
Syndrome des antiphospholipides	+	
Syndrome néphrotique	+	
Modérés (2<Odds ratio<6)		
Contraception oestroprogestative (<2 mois)		+
Traitement hormonal substitutif (<2mois)		+
Grossesse/Postpartum (<2mois)		+
Antécédent de MTEV	+	
Maladies inflammatoires digestives (crohn et RCH)	+	
Insuffisance cardiaque congestive, IDM, insuffisance respiratoire aiguë, AVC		+
Age > 75 ans	+	
Faibles (Odds ratio<2)		
Varices (Insuffisance veineuse chronique)	+	
Obésité	+	
Voyage prolongé > 6h		+

Tableau 2: Principaux facteurs de risque CONSTITUTIONNELS de MTEV [34]

	Prévalence (%) dans la MTEV	Odds ratio
Thrombophilies rares mais sévères		
Déficit en antithrombine	1	10-15
Déficit en Protéine C	1-2	10
Déficit en protéine S	1-2	10
Thrombophilies fréquentes mais non sévères		
Mutation Leiden du gène du facteur V	20	5
Mutation du gène de la prothrombine G20210A	6	3,5
Facteur VIII > 150 %	25	2

La Thrombophilie :

La découverte au cours des deux dernières décennies de facteurs sanguins et génétiques favorisant les thromboses permet de définir le concept nouveau de thrombophilie.

Le vocable thrombophilie, énoncé tout d'abord dans la littérature anglo-saxonne, a été choisi par analogie avec l'hémophilie, maladie hémorragique génétique due à un déficit en facteur VIII ou en facteur IX. La thrombophilie devrait donc logiquement regrouper l'ensemble des anomalies génétiques de l'hémostase prédisposant à des thromboses veineuses récidivantes.

On peut classer les thrombophilies connues en thrombophilies constitutionnelles et acquises.

• **Les thrombophilies constitutionnelles sont :**

-les mutations portant sur les facteurs cibles de ces inhibiteurs naturels et empêchant leur action : mutations Leiden du facteur V et mutation 20210A du gène de la prothrombine.

-Les déficits constitutionnels quantitatifs ou qualitatifs en inhibiteurs naturels de la coagulation : déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S.

-L'hyperhomocystéinémie ; Dysfibrinogénémie

- Les thrombophilies acquises sont les syndromes primaires et secondaires des antiphospholipides. La présence d'un anticorps anti-prothrombinase ou d'un anticorps anti-2 GP1 est un facteur de thrombose reconnu.

a-Thrombophilies constitutionnelles :

- **La résistance à la protéine C activée ou facteur Leiden** : [35]

Elle s'explique dans plus de 95 % des cas par une mutation ponctuelle du gène codant pour le facteur V [36] ; Cette mutation est localisée en position 506 du gène (arginine mutée en glutamine), sur le site exact d'action de la protéine C activée qui ne peut donc plus exercer son activité protéolytique anticoagulante. Sa prévalence est élevée en Europe et aux États-Unis puisqu'elle est comprise entre 3 et 7 % et il existe, par ailleurs, une prédominance féminine démontrée (trois femmes pour deux hommes) [37].

Elle peut être accidentelle ou transmise selon le mode autosomique dominant, les malades étant hétérozygotes ou homozygotes.

Elle est considérée comme étant un facteur de risque de thrombose veineuse profonde uniquement ; les études cas témoins n'ayant pas retrouvé d'association significative entre la mutation Leiden du facteur V, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux [38]. Les individus porteurs de la mutation à l'état hétérozygote ont un risque de thrombose veineuse profonde multiplié par 2,7 par rapport aux individus sains non mutés, ce risque étant beaucoup plus élevé chez les patients homozygotes où il est multiplié par 80 [38, 39].

Par ailleurs, l'association mutation Leiden du facteur V et contraception oestroprogestative multiplie par 34,7 le risque de thrombose veineuse profonde [40].

• La mutation 20210A du gène de la prothrombine :

La mutation ponctuelle en position 20210 du gène de la prothrombine (Guanine remplacée par une Adénine) a été récemment décrite comme étant un facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse profonde.

La physiopathogénie des thromboses associées à cette mutation n'est pas expliquée actuellement. La seule anomalie phénotypique décrite est une augmentation de la prothrombine plasmatique. La prévalence de la mutation 20210A du gène de la prothrombine est de 2,3 % en population générale et sa présence multiplie par 2,8 le risque de thrombose veineuse profonde [35, 41,42]. D'autres études (43) disent que La prévalence de ces mutations varie à travers les différentes populations et les groupes ethniques. La mutation du facteur V de Leiden est rare dans les populations d'Asie et d'Afrique et elle est fréquente dans les populations d'Europe (5 % -9 % des sujets sains), avec une fréquence élevée reportée dans la région east Méditerranéenne, notamment Liban (14 %) (44). La fréquence de la mutation de la prothrombine varie entre 0.7 % et 4 % dans le monde et affecte 3 % des sujets sains dans notre population (45).

• Déficit en antithrombine : (AT)

L'AT est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. Le déficit de l'AT est le plus thrombogène des thrombophilies constitutionnelles, mais est heureusement rare dans la population générale. Il a d'ailleurs été l'un des premiers décrits dans les années 1960. Son action inhibitrice est accélérée par l'héparine qui est son cofacteur. Cela explique une certaine « résistance à l'héparine » lors du traitement d'une thrombose chez les patients présentant ce type de déficit.

Le gène de l'AT est situé sur le chromosome 1 et peut faire l'objet de nombreuses mutations qui sont à l'origine de déficit. La transmission est de type dominant. Les formes homozygotes ne concernent que des déficits qualitatifs, les déficits quantitatifs étant vraisemblablement létaux lorsqu'ils sont homozygotes.

Le diagnostic se fait par un dosage fonctionnel de type le plus souvent chromogénique (N > 80 %) ou par un dosage immunologique (N > 240 mg/l). Sous l'effet des oestrogènes et de la grossesse peut survenir une légère baisse de l'AT. Ce dernier est également diminué par l'héparine ⁽¹⁹⁾.

• **Déficit en protéine C :**

Il est dû à des mutations du gène de cette protéine situé sur le chromosome 2. Il s'agit exceptionnellement de forme homozygote qui entraîne un tableau de purpura fulminans néonatal.

Le dosage se fait avec un test fonctionnel (test de coagulation ou test chromogénique). Les valeurs normales se situent au-dessus de 65 %. Comme il s'agit d'un facteur vitamine K-dépendant, son taux est diminué chez les patientes sous antivitamine K (AVK) et il faut attendre 3 semaines après l'arrêt des AVK pour doser la protéine C ⁽¹⁹⁾.

• **Déficit en protéine S :**

Il est dû à des mutations du gène de cette protéine situé sur le chromosome 3. Son dosage se fait à l'aide d'un test de coagulation# ou d'un test immunologique qui permet de distinguer les formes quantitatives et qualitatives. Il s'agit également d'un facteur vitamine K-dépendant et il faut attendre 3 semaines après l'arrêt des AVK pour doser la protéine S ⁽¹⁹⁾.

• **L'hyperhomocystéinémie :** [35, 46, 47]

La mutation à l'état homozygote du gène de la MTHFR /méthylène tétrahydrofolate réductase (substitution en position C6 77T) empêche la transformation intracellulaire d'homocystéine en méthionine et entraîne une hyperhomocystéinémie constitutionnelle. Sa prévalence est de 5-15 % en population générale ; elle représente un facteur de risque de thromboses veineuses et artérielles. L'hyperhomocystéinémie peut être également acquise par déficit nutritionnel en folates et vitamine B12.

• Dysfibrinogénémie : (19, 17)

Cette rare affection familiale se traduit par l'existence de fibrinogène anormal sur le plan qualitatif. Il en existe de nombreux types (Amsterdam, Bethesda I et II, Oslo, Parme, Paris I et II, Troyes, etc). La transmission se fait selon le mode dominant ou récessif. Le plus souvent, les patientes sont asymptomatiques. Exceptionnellement, elles vont présenter un accident thromboembolique. Sur le plan biologique, une dysfibrinogénémie provoque en général un allongement du temps de prothrombine. Le diagnostic fait appel au temps de reptilase ou au temps de thrombine.

b-Thrombophilie acquise :

• Syndrome des anticorps antiphospholipides :

Caractérisé par la présence d'anticoagulants circulants responsables d'une thrombophilie acquise, est associée en cas de grossesse à un risque important de thromboses veineuses, de pré-éclampsie et de mort fœtale [48, 49, 50,51]. Silver et al ont rapporté, dans une étude sur 128 femmes enceintes atteintes du syndrome d'anticorps antiphospholipides, que 34 % ont fait une thrombose veineuse durant la grossesse (50).

La prévalence des anticorps antiphospholipides est élevée, de l'ordre de 2 à 12% dans la population générale, mais celle du syndrome est beaucoup plus faible, de l'ordre de 0,5 à 1/1000 (52). Le risque relatif de MTEV maternelle est élevé, probablement proche de celui associé au déficit en antithrombine et justifie une attitude thérapeutique similaire (53).

Ce syndrome se produit de façon isolée (syndrome antiphospholipides primaire) ou en association avec des connectivites (syndrome antiphospholipides secondaire), particulièrement le lupus érythémateux systémique [54,17].

OBJECTIFS :

Le but de notre travail est de :

- ü Comprendre la physiopathologie
- ü Exposer les différents facteurs de risque généraux et spécifiques au postpartum.
- ü Faire un diagnostic précoce et intervenir avant le stade de complications.
- ü Etudier l'incidence de cette pathologie dans notre contexte.
- ü Identifier les différentes formes cliniques.
- ü Expliquer les modalités de la prise en charge et surtout insister sur le rôle de la prévention afin de réduire la mortalité maternelle.

MATERIELS

ET METHODES :

I. TYPE D'ETUDE :

Notre étude est rétrospective s'étalant sur une durée de dix ans, allant du Premier Janvier 2007 jusqu'au 30 Décembre 2016.

II. POPULATION D'ETUDE :

Toutes les patientes dont le suivi de grossesse fut effectué au service de Gynécologie obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail des F.A.R de Meknès et étant revenues consulter pour phlébite du postpartum furent recrutées et prises en charge.

A. Méthodologie du travail :

Notre travail est une étude rétrospective. Différents paramètres ont été exploités à partir des dossiers médicaux et registres d'hospitalisations du service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Une fiche d'exploitation (Cf. Annexes) préétablie réalisée à cet effet a permis le recueil des données épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives.

B. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patientes en postpartum ayant consulté au service de gynécologie obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre Janvier 2007 et Décembre 2016, et chez qui la confrontation des critères cliniques, biologiques et échographiques a permis de conclure au diagnostic de Phlébite.

C. Paramètres étudiés :

Pour chaque dossier, nous avons étudié :

- Les données démographiques : L'âge, l'origine géographique, la profession, le niveau intellectuel, le niveau socio-économique, les habitudes toxiques.
- Les antécédents personnels médicaux : Obésité, HTA, diabète, collagénoses, phlébite, varices, polyglobulie, déficit en protéine C
- Les antécédents chirurgicaux : Césariennes, chirurgie gynécologique, chirurgie pelvienne
- Les antécédents familiaux : HTA, Diabète, obésité, collagénoses, dyslipidémie, phlébite
- Les antécédents gynéco-obstétricaux : Age des ménarches, âge du début de l'activité sexuelle, gestité, parité, fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse, le type de contraception (orale, implant, DIU)
- Le déroulement de la grossesse : Echo de datation, grossesse gémellaire, pré-éclampsie, diabète gestationnel, Macrosomie, hydramnios, retard de croissance intra-utérin.
- Les complications au cours de la grossesse : anémie, pyélonéphrite, MAP, RPM, Chorioamniotite, MFIU, instabilité de la TA, poussée de lupus, fracture et immobilisation
- Les complications maternelles : hémorragie de la délivrance, infection
- Issue de la grossesse : voie et date d'accouchement
- Traitement anticoagulant prophylactique
- Nouveau-né : Poids, infection néonatale, complications respiratoires, mort postpartum.
- Moment de découverte de la phlébite : postpartum immédiat, moyen ou à long terme

- Etude clinique : l'interrogatoire (le mode d'installation, le siège, l'intensité, l'exacerbation et le caractère de la douleur) , l'examen clinique (l'inspection, la palpation, l'examen des pouls et des axes veineux), l'examen général (température, TA, Pouls, IMC) , l'examen pleuropulmonaire a la recherche de dyspnée, d'hémoptysie ou d'épanchement, l'examen cardiovasculaire, l'examen gynécologique (spéculum pour voir l'aspect du col et rechercher des saignements ou leucorrhées, TV combiné au palpé abdominal voir le volume utérin et la douleur à la mobilisation de l'utérus)
- Les examens biologiques
- Doppler veineux : L'échographie-doppler des veines des membres inférieurs qui a montré la thrombose et a précisé son siège.
- Le traitement reçu
- La surveillance : clinique et paraclinique (TP, INR, NFS, Transaminases)
- L'évolution : amélioration ou complication.
- L'allaitement
- La contraception

III. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2013, les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et les variables qualitatives en pourcentages.

RESULTATS

I. DONNES EPIDEMIOLOGIQUES :

Ø La fréquence :

- 11 cas de phlébite ont été pris en charge dans le service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital militaire Moulay Ismail sur une période de 10 ans.

Ø L'âge :

- Le nombre total des patients inclus dans l'étude est de 11 patientes. L'âge moyen de nos patientes est de 36 ans avec des extrêmes allant de 32ans à 42ans.

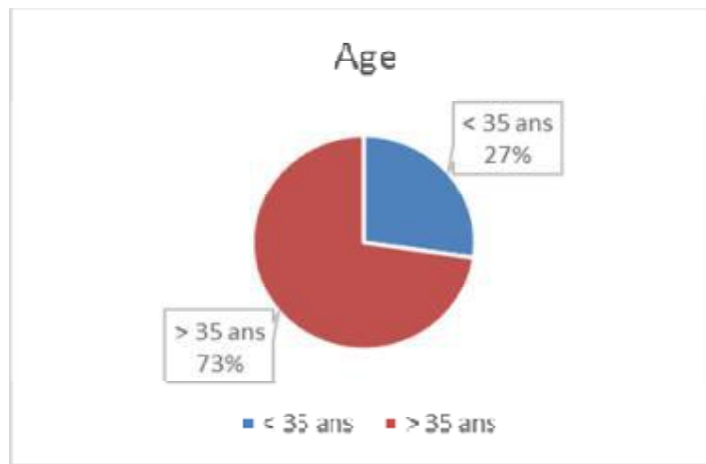


Figure 11 : Répartition des phlébites selon l'âge

Ø L'origine :

- 73 % des patientes sont d'origine urbaine.

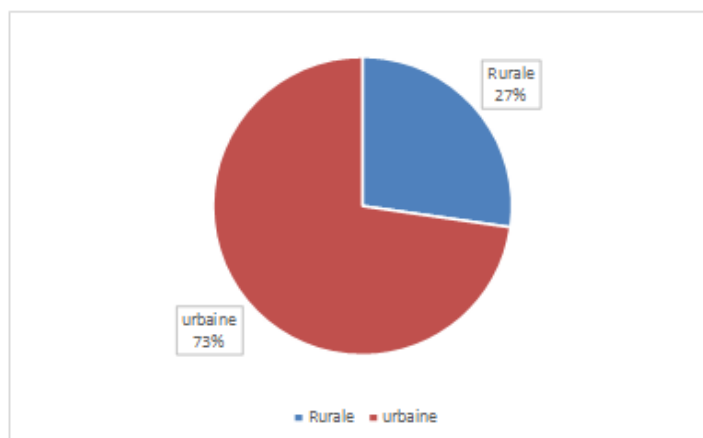


Figure 12: Répartition des phlébites selon l'origine

Ø La profession :

- Deux patientes sont institutrices, et neuf sont femmes au foyer, soit 82% sans Profession.

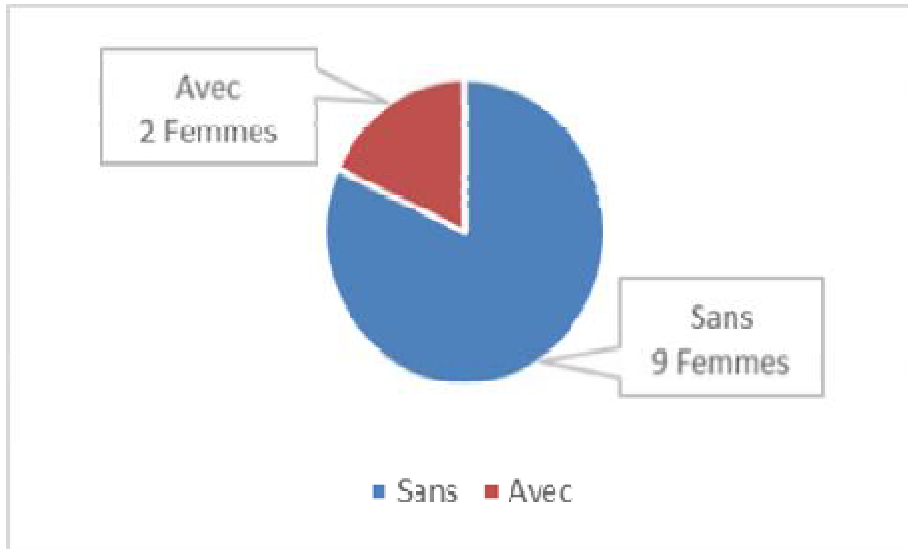


Figure 13: Répartition des phlébites selon la Profession

Ø Le niveau intellectuel :

- Deux patientes sont illetrées, quatre au niveau primaire, trois au secondaire, et deux sont au 3^{ème} cycle.

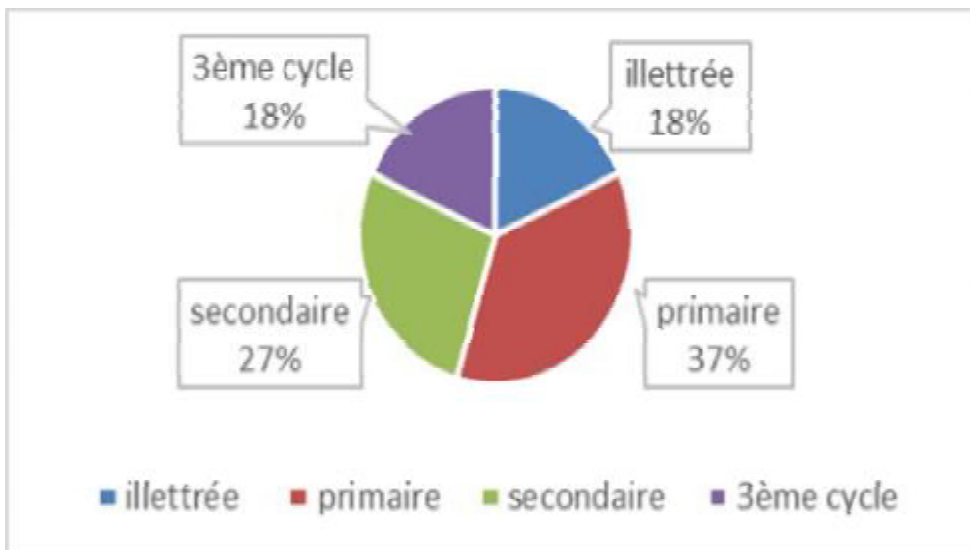


Figure 14: Répartition des phlébites selon le niveau intellectuel

Ø Le niveau socio-économique :

- Bas chez deux patientes, moyen chez sept patientes, et haut chez deux femmes.

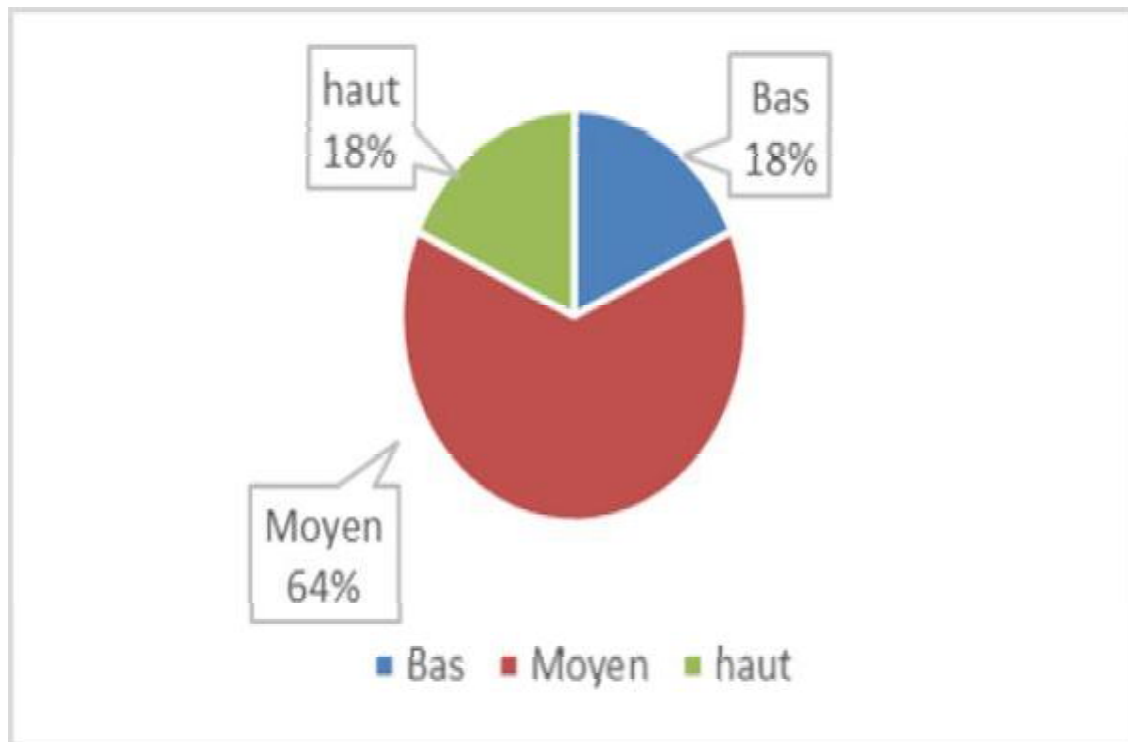


Figure 15: Répartition des phlébites selon le NSE

Ø Les habitudes toxiques :

- Une patiente a déclaré être tabagique, à raison de 15 cigarettes/jr.

II. LES ANTECEDENTS PERSONNELS MEDICAUX :

Ø HTA :

- Pas d'antécédent personnel d'HTA.

Ø Diabète :

- Une femme a un antécédent de diabète gestationnel.

Ø Connectivite :

- Une patiente suivie pour un lupus érythémateux systémique.

Ø Vascularite :

- Une patiente suivie pour maladie de Behçet.

Ø Phlébite :

- Une patiente a une phlébite comme antécédent.

Ø Varices :

- Deux femmes avaient des varices, une au niveau des membres inférieurs, et l'autre des varices vulvaires.

Ø Autres :

- Une patiente suivie pour un déficit en protéine C.

III. ANTECEDENTS CHIRURGICAUX :

Ø Césariennes :

- Trois femmes ont un antécédent de césarienne, soit 27%.

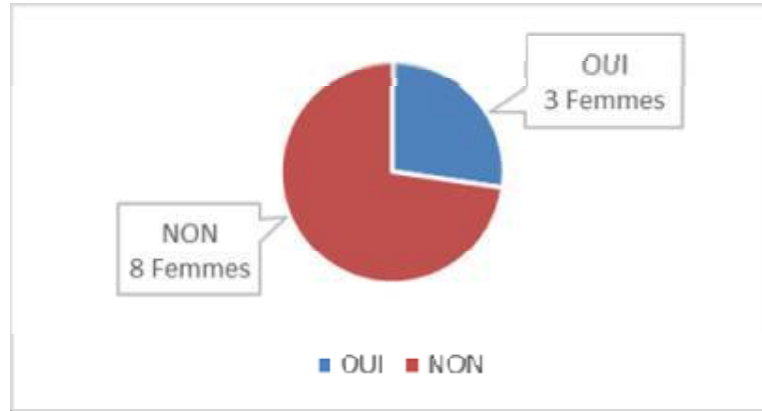


Figure 16: Répartition des phlébites selon leur antécédent de césarienne

Ø Chirurgie gynécologique :

- Une femme a comme antécédent une myomectomie.

Ø Chirurgie pelvienne :

- Une femme a un antécédent d'appendicectomie.

IV. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

- Trois femmes ont un antécédent d'HTA, deux de diabète, onze d'obésité, deux de dyslipidémie dans la famille, et une de collagénose (mère Takayasu)

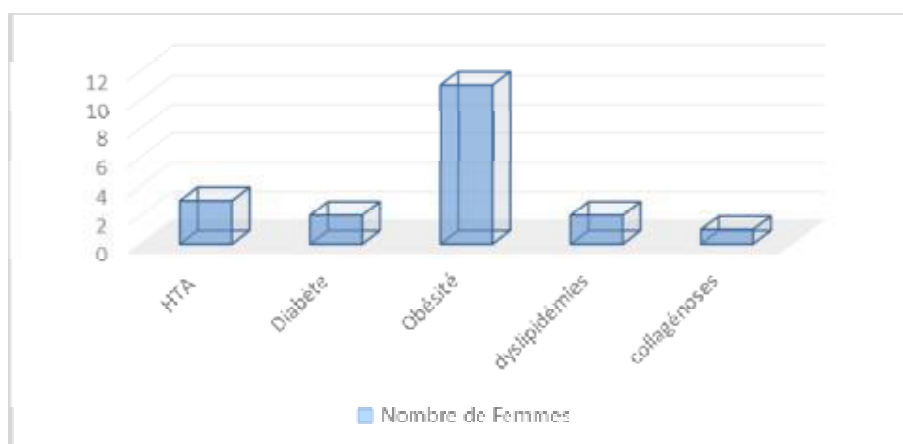


Figure 17: Répartition des phlébites selon les antécédents familiaux

V. ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX :

Ø Age des ménarches :

- L'âge moyen des ménarches des patientes est de 13 ans, allant de 9 à 16 ans.

Ø Age du début de l'activité génitale :

- L'âge moyen du début de l'activité génitale chez ces patientes est de 20 ans, allant de 16 à 30 ans.

Ø Gestité :

- Deux patientes sont primigestes, trois G2, et six G3.

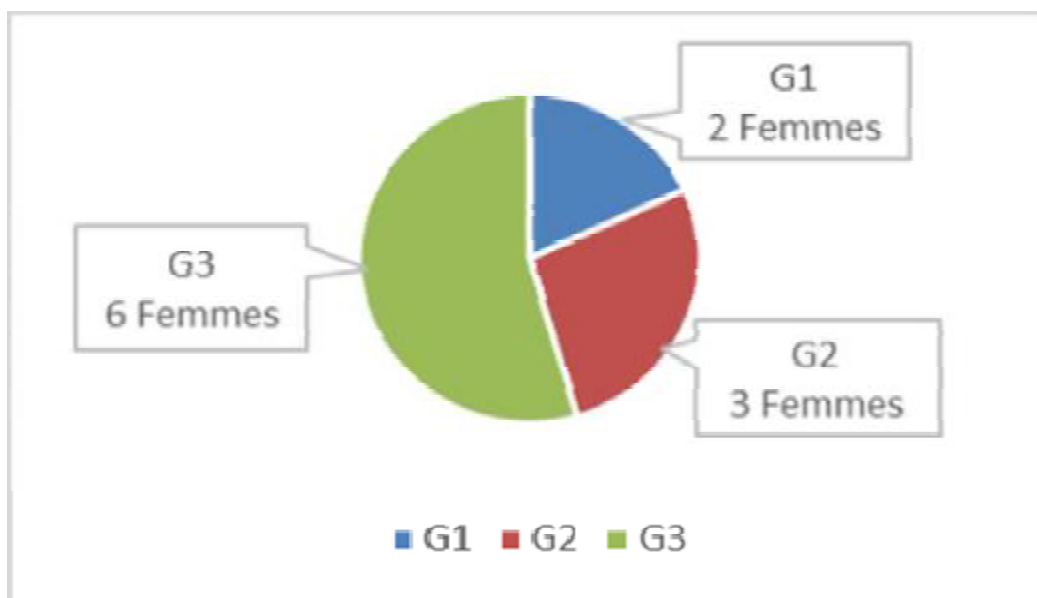


Figure 18: Répartition des phlébites selon la Gestité

Ø Parité :

- Deux patientes sont primipares, trois secondipares, et six multipares.

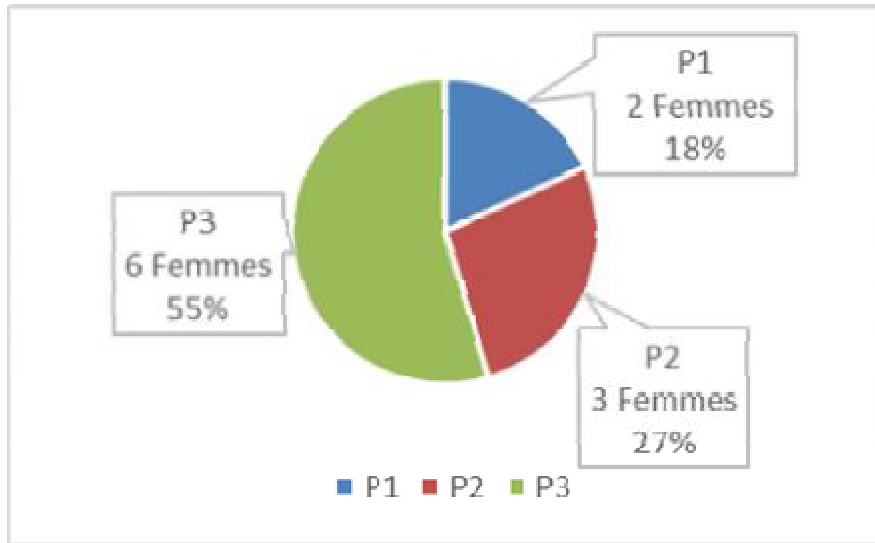


Figure 19: Répartition des phlébites selon la Parité

Ø Contraception :

- Trois patientes n'utilisaient pas de contraception, sept étaient sous contraception oestroprogestative orale soit 64%, et une patiente utilisait un implant.

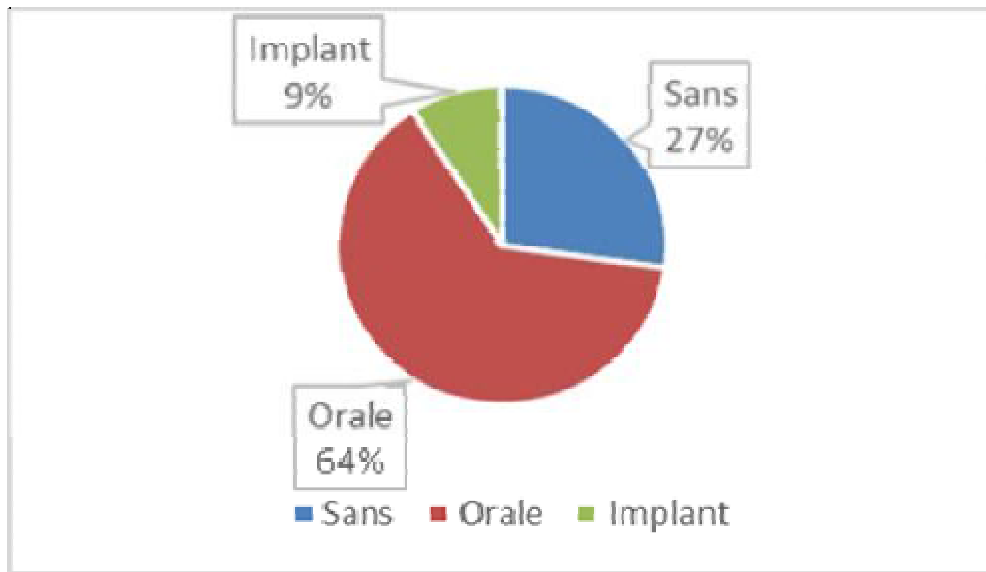


Figure 20: Répartition des phlébites selon le type de contraception

VI. DEROULEMENT DE LA GROSSESSE :

- L'échographie de datation fut réalisée chez toutes les patientes.
- Sur les onze patientes, il y a eu dix grossesses mono-fœtales, contre une seule gémellaire.
- Une femme a présenté une pré-éclampsie au cours de sa grossesse.
- Une femme a fait un diabète gestationnel.
- Deux femmes ont eu des macrosomies.
- Une femme a fait un hydramnios (femme avec grossesse gémellaire)

VII. Complications au cours de la grossesse :

Ø Anémie :

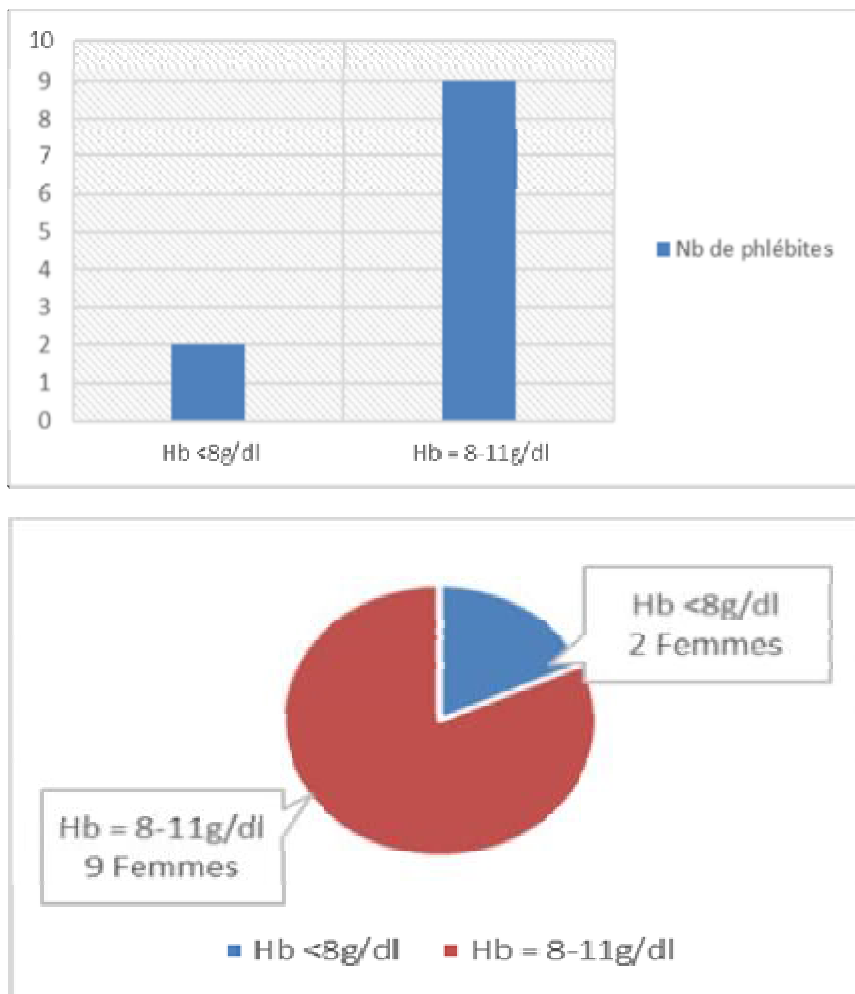


Figure 21: Répartition des phlébites selon le degré d'anémie

- Ø Pyélonéphrite : Une femme a fait une pyélonéphrite et fut mise sous traitement médical.
- Ø Menace d'accouchement prématuré : Une femme a fait une MAP à 35 SA qui a mené vers un accouchement prématuré.
- Ø MAP + Rupture prématurée des membranes : Une femme a fait une MAP et RPM à cause d'une chorioamniotite à 29 SA.
- Ø Chorioamniotite : Une femme a présenté une chorioamniotite.
- Ø Mort fœtale in utero : Une femme due à sa chorioamniotite.
- Ø Instabilité de la TA : Une femme présentait une instabilité des chiffres tensionnels (Pré-éclampsie)
- Ø Poussée de lupus : Une femme a fait une poussée de lupus au cours de sa grossesse.
- Ø Fractures : Une femme a fait une fracture du péroné et a bénéficié d'un plâtre pendant 45 jours.

VIII. COMPLICATIONS MATERNELLES :

- Une Femme a fait une hémorragie de la délivrance.
- Une femme a fait une infection de la paroi (diabète gestationnel)

X. ISSUE DE LA GROSSESSE :

A. Date d'accouchement :

- Neuf femmes ont accouché à terme, contre deux avant le terme.

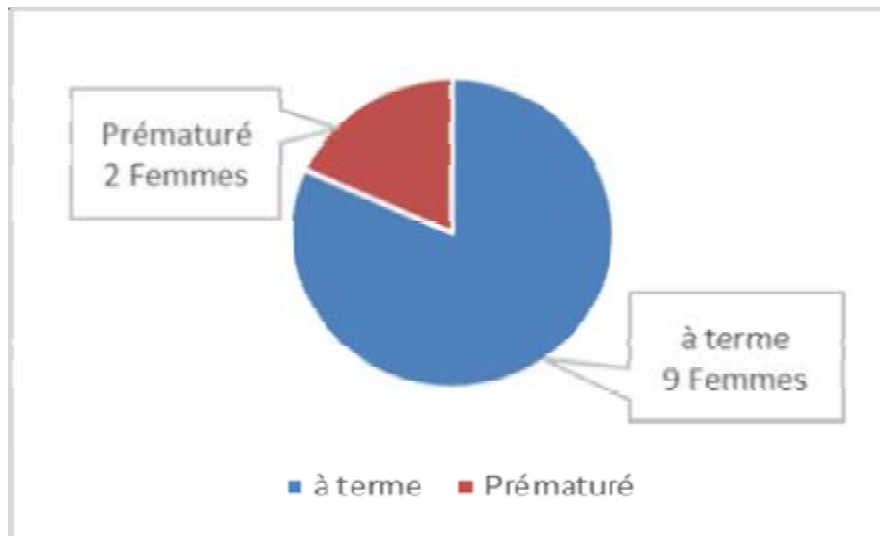


Figure 22: Répartition des phlébites selon la date d'accouchement

B. Voie d'accouchement :

- Huit femmes ont accouché par voie basse, contre Trois par voie haute (deux pour utérus doublement cicatriciel, une pour Placenta preavia et présentation siège)

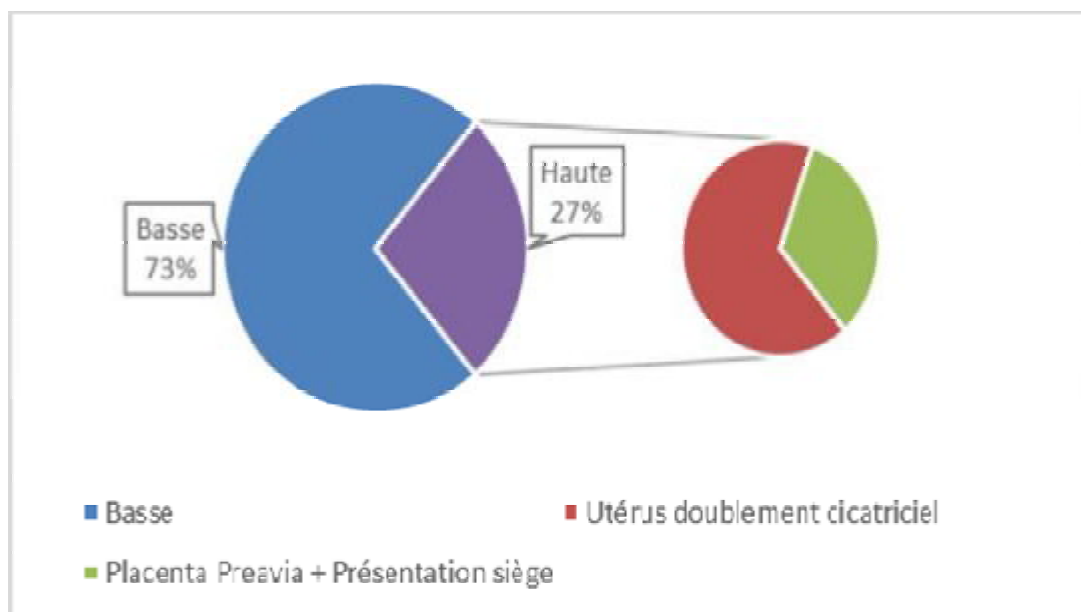


Figure 23: Répartition des phlébites selon la voie d'accouchement

C. Traitement anticoagulant prophylactique :

- Quatre patientes ont bénéficié d'un traitement anticoagulant prophylactique, trois pour césariennes et une pour déficit en Protéine c.

TTT anticoagulant prophylactique	Nombre de cas	% des patientes
NON	7 patientes	64%
OUI	4 patientes	36%

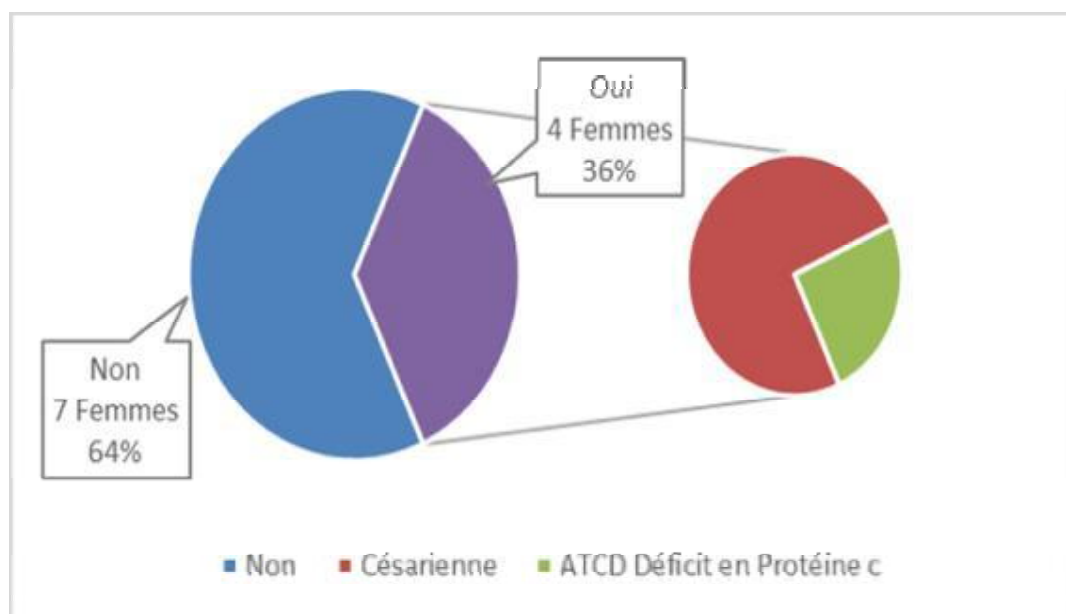


Figure 24: Répartition des phlébites selon le traitement anticoagulant prophylactique

- Sur ces quatre patientes, deux ont continué le traitement avec bonne observance, et deux l'ont arrêté dès leur sortie de l'hôpital.

XI. NOUVEAU-NE :

Il y a eu une mort fœtale in utéro, et une grossesse gémellaire, soit 11 nouveau-nés.

- Le poids :

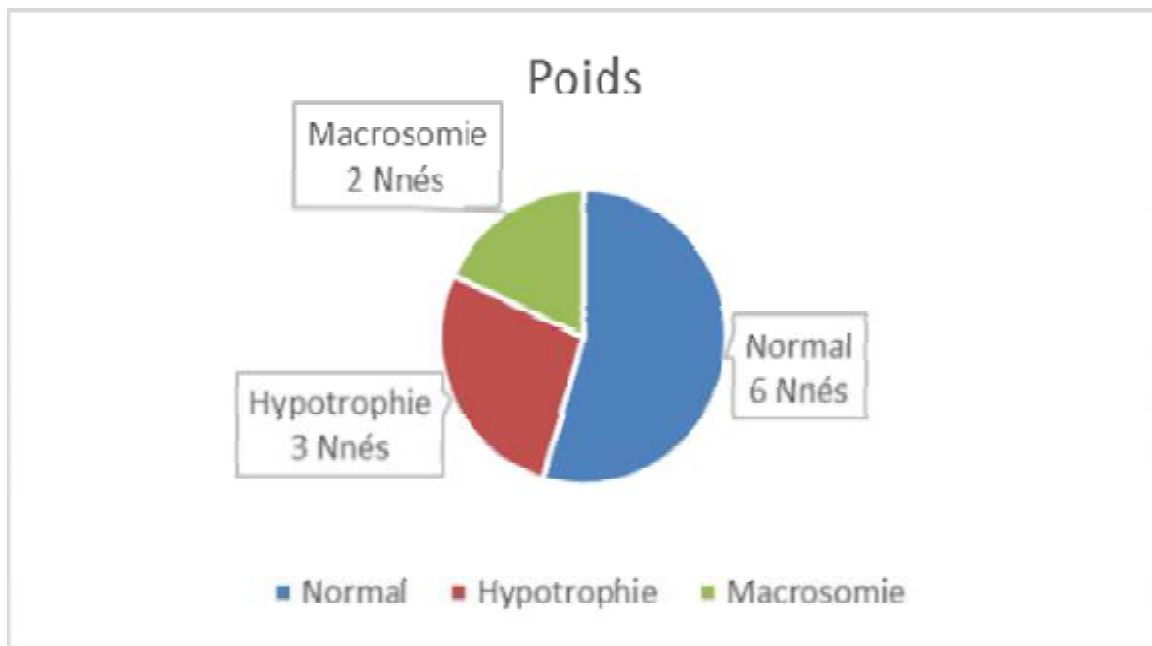


Figure 25: Répartition des phlébites selon le poids des nouveau-nés

- Deux nouveau-nés ont présenté des complications respiratoires, un nouveau-né a fait une infection néonatale, il n'y a pas eu de mort en postpartum.

XII.MOMENT DE DECOUVERTE DE LA PHLEBITE :

- La phlébite a été découverte entre la naissance et J4 chez une seule patiente, soit 9% de la totalité, entre J4 et J30 chez 7 patientes, soit 64%, et au-delà de j30 chez 3 patientes, soit 27%.

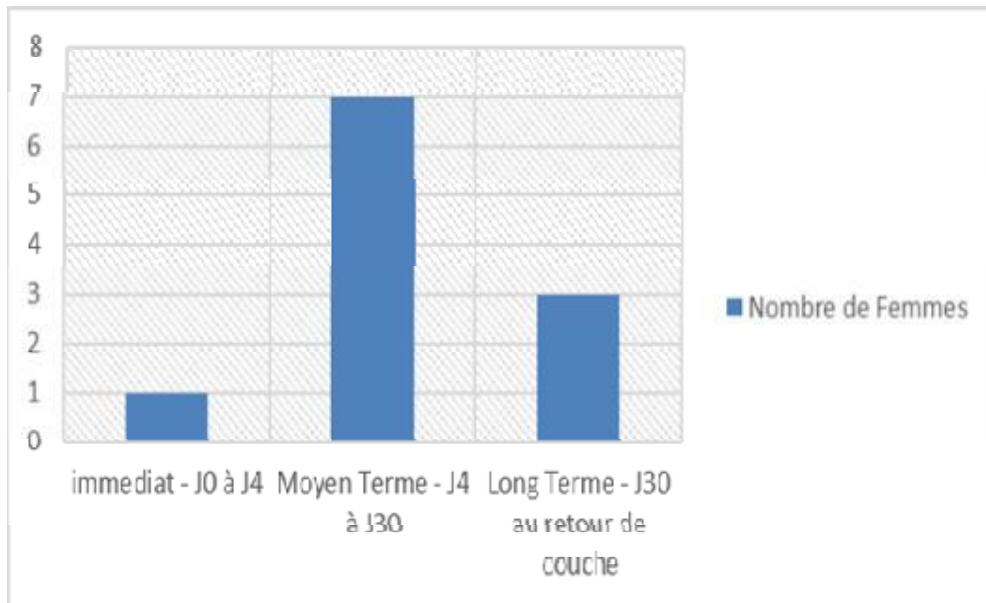


Figure 26: Répartition des phlébites selon le moment de découverte

XIII. ETUDE CLINIQUE :

A. Interrogatoire :

- Le mode d'installation de la douleur fut aigu chez deux patientes, et subaigu chez neuf.
- Le siège : la douleur était localisée au niveau du territoire de la veine poplitée chez deux patientes, au niveau de la veine saphène interne chez sept patientes, et au niveau de la veine fémorale superficielle chez deux patientes.

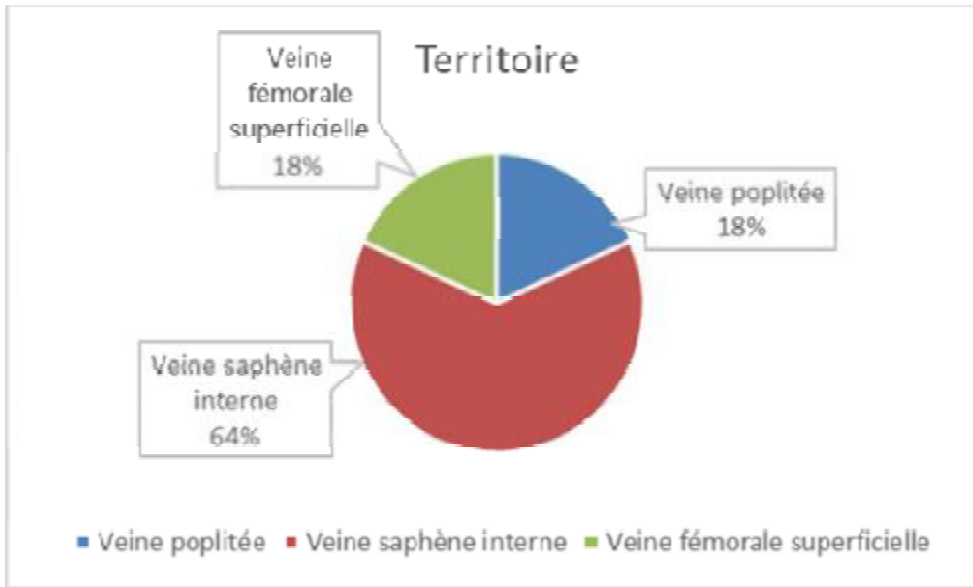


Figure 27: Répartition des phlébites selon le siège de la douleur

- L'intensité : la douleur était moyenne chez sept femmes, légère chez trois, et intense chez une femme.

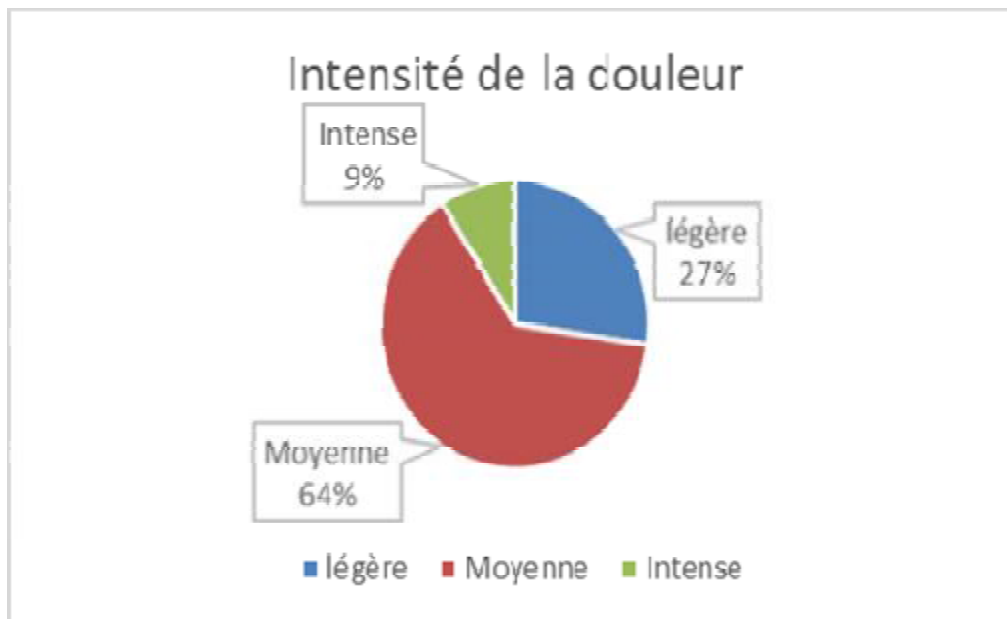


Figure 28: Répartition des phlébites selon l'intensité de la douleur

- Caractère de la douleur : spontanée chez trois femmes, et provoquée chez huit femmes.
- L'exacerbation de la douleur au mouvement était constante chez toutes les patientes.

B. Examen général :

- Température : Neuf femmes étaient fébricules, deux femmes avaient une $T > 38$ dont une due à la chorioamniotite et l'autre à l'infection pariétale.

Température	Nombre de cas	% des patientes
Fébricule	9 Femmes	82%
Fièvre > 38	2 Femmes	18%

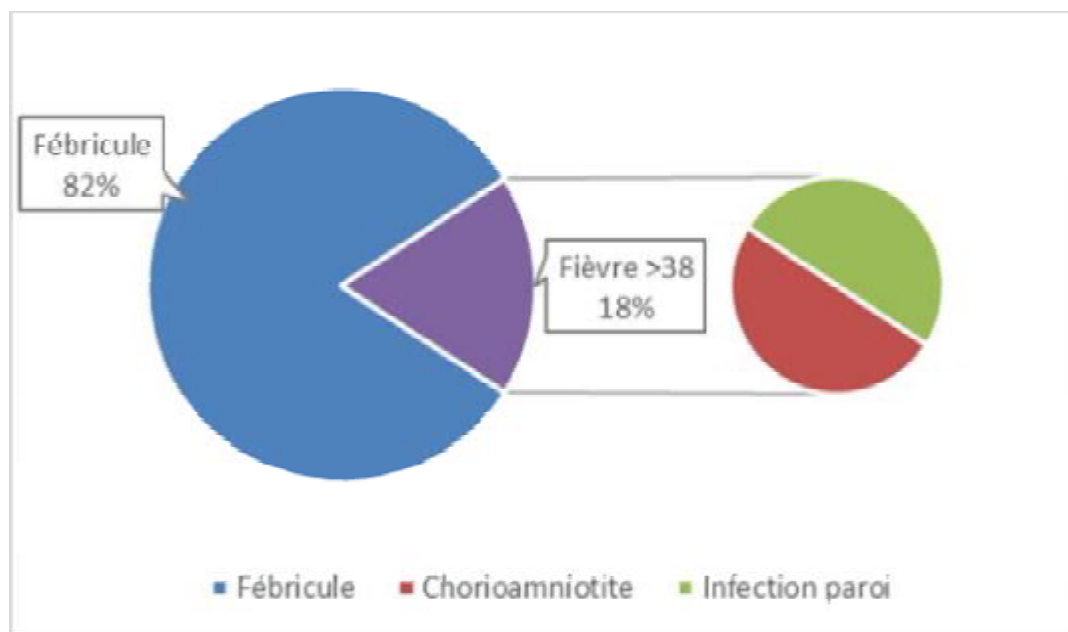


Figure 29: Répartition des Phlébites selon la température

- Tension artérielle : Dix femmes normotendues, et une femme hypertendue sous traitement.
- Pouls : normal chez sept patientes, et pouls grimpant de Mahler chez quatre patientes.
- Indice de masse corporelle : Huit femmes étaient en obésité Massive, deux femmes en obésité sévère, et une femme en obésité modérée.

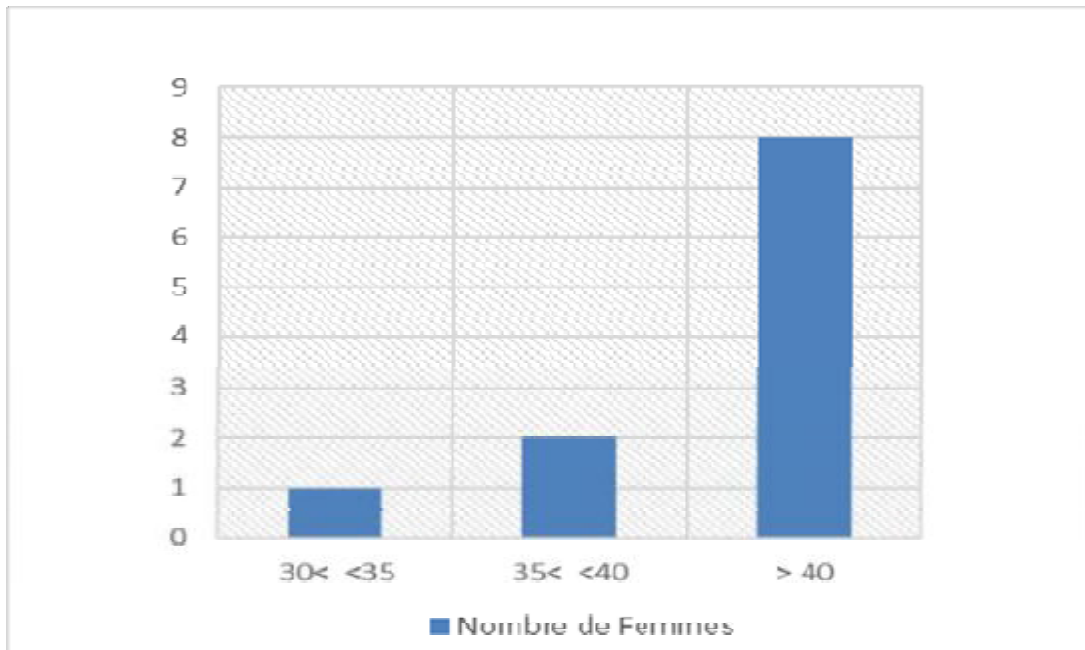
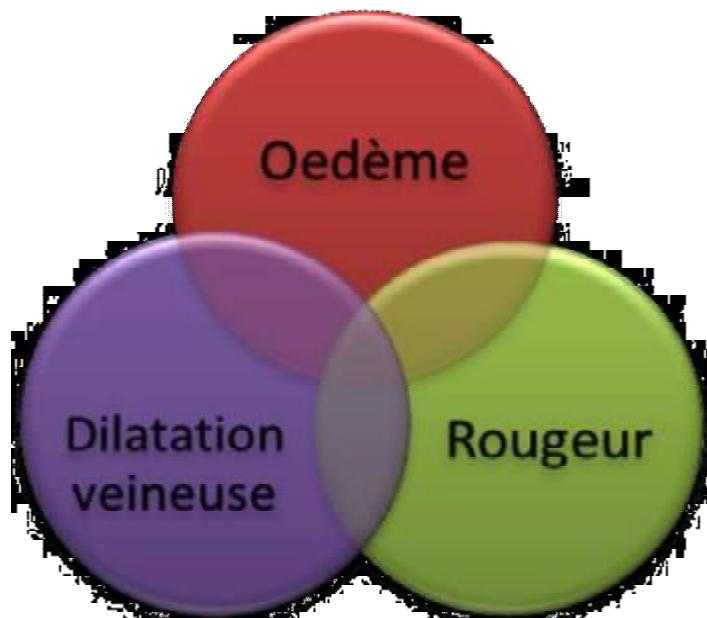


Figure 30: Répartition des phlébites selon l'IMC

C. Examen clinique :

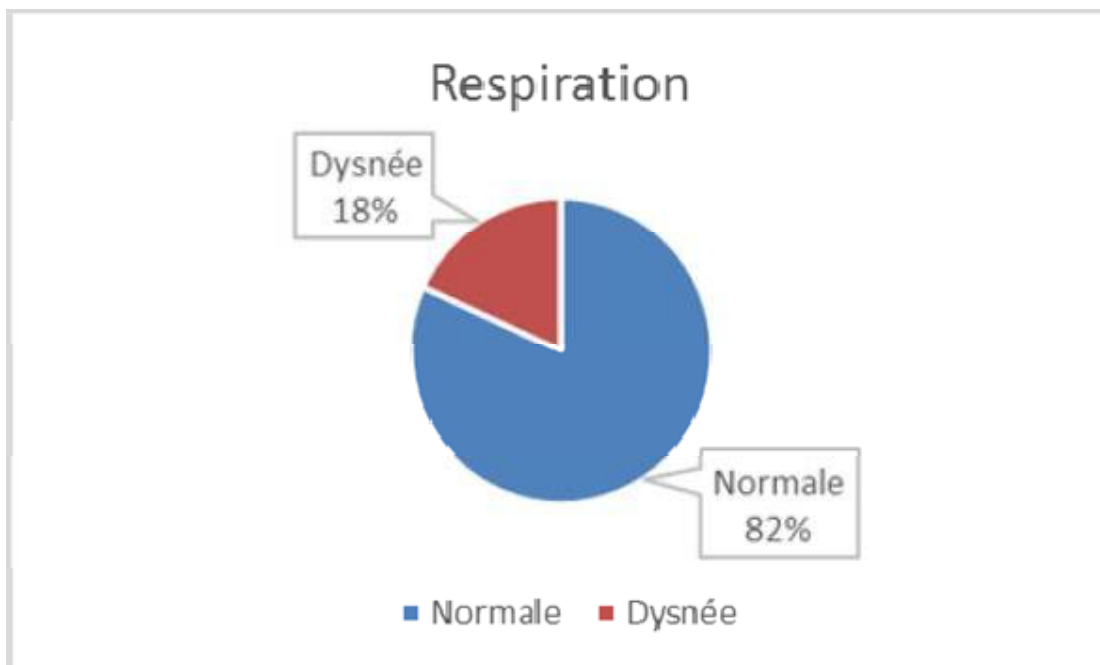
- Inspection : une dilatation veineuse a été vue chez quatre femmes, un œdème chez toutes les femmes, et une rougeur chez huit femmes.



- Palpation :
 1. Œdème chez toutes les patientes, avec une différence de périmètre entre les deux membres inférieurs allant de 10 à 18cm.
 2. Une diminution du ballotement chez six femmes.
 3. Chaleur chez dix Femmes.
 4. Une limitation de la mobilité par l'œdème et la douleur chez quatre femmes.
- Examen des Pouls : Pouls présents et symétriques sur tous les axes chez toutes les femmes.
- Axes veineux : Varices des membres inférieurs chez quatre femmes, et varices vulvaires chez deux femmes.

D. Examen pleuropulmonaire :

- Respiration : Normale chez neuf patientes, et une dyspnée chez deux patientes



- Hémoptysie chez une patiente sur onze.
- Epanchement pleural chez une Femme.

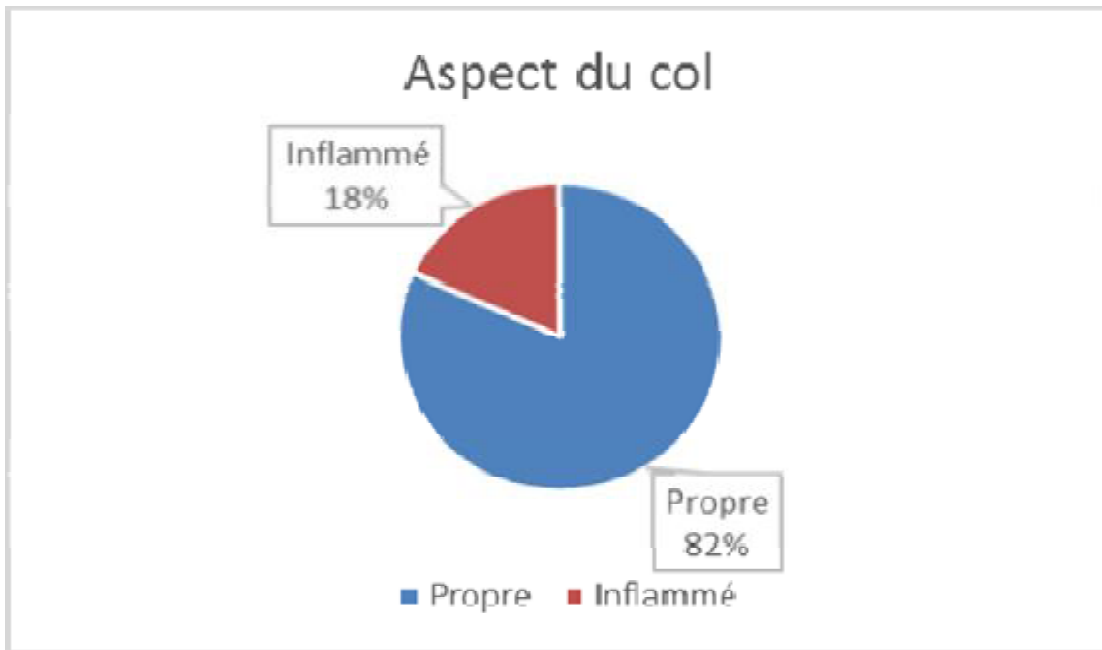
E. Examen cardiovasculaire :

Pas d'atteinte valvulaire, ni de troubles du rythme, ni de signes d'insuffisance cardiaque.

F. Examen gynécologique :

a- Spéculum :

- Aspect du col : inflammé chez deux patientes, et propre chez neuf patientes.



- Saignement : Toutes les femmes présentaient des lochies.
- Leucorrhées : Une patiente avait des leucorrhées jaunâtres.

b- Toucher vaginal combiné au palpé abdominal :

- Volume utérin : En involution chez dix femmes, et involution non significative chez une femme.
- Examen des annexes normal chez dix femmes.
- Douleur pelvienne à la mobilisation de l'utérus chez une patiente due à une endométrite.

XIV. EXAMENS BIOLOGIQUES :

NFS :

- Anémie chez neuf patientes sur onze.

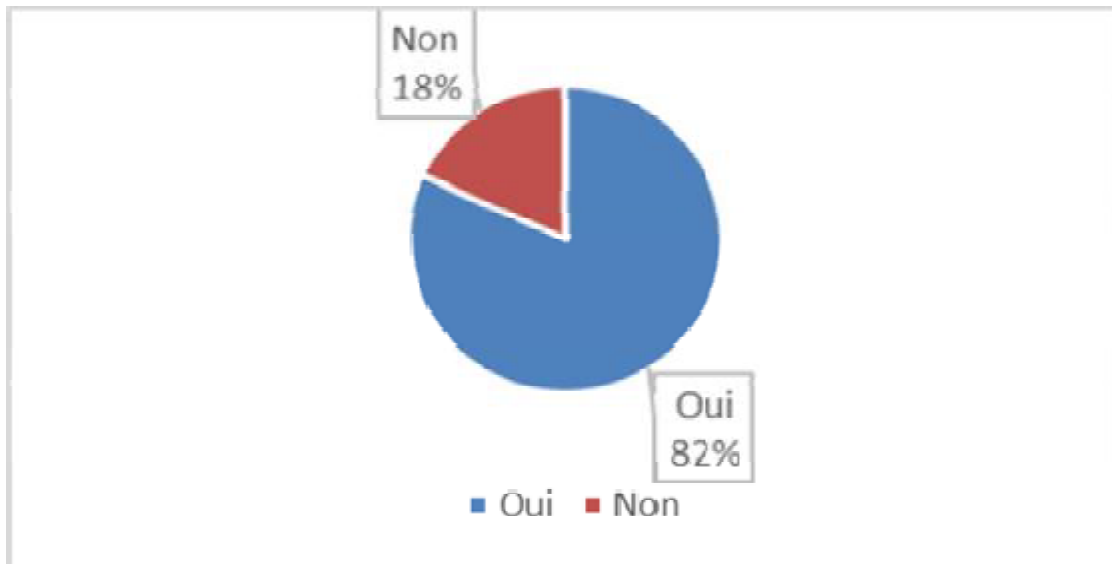


Figure 31: Répartition des phlébites selon l'anémie

- Polyglobulie chez une patiente.
- Hyperleucocytose chez trois patientes sur onze, soit 27%.

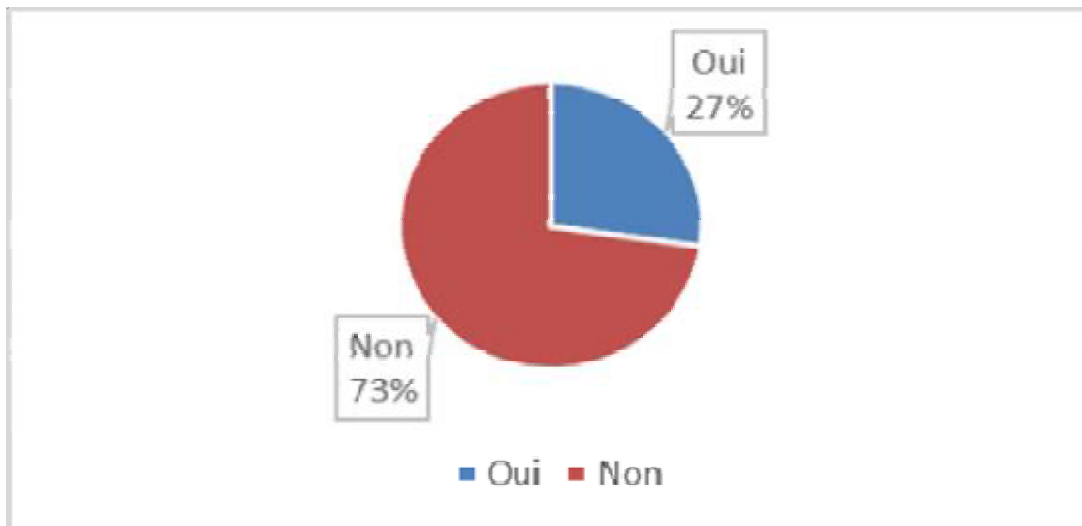


Figure 32 : Répartition des phlébites selon l'hyperleucocytose

Vitesse de sédimentation :

- Augmentée chez les Onze patiente, soit 100%.

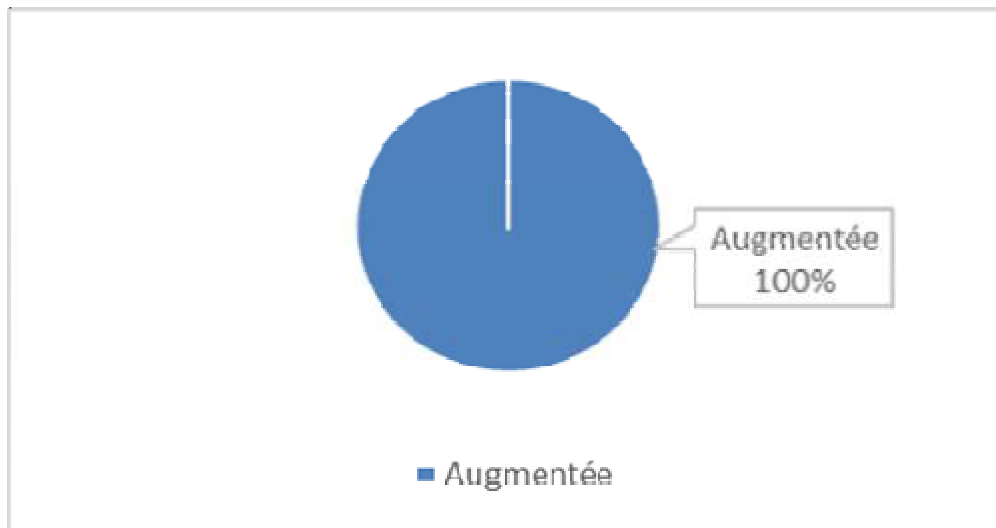


Figure 33: Répartition des phlébites selon la VS

Protéine C Réactive – CRP :

- Augmentée chez six patientes sur onze, soit 55%.

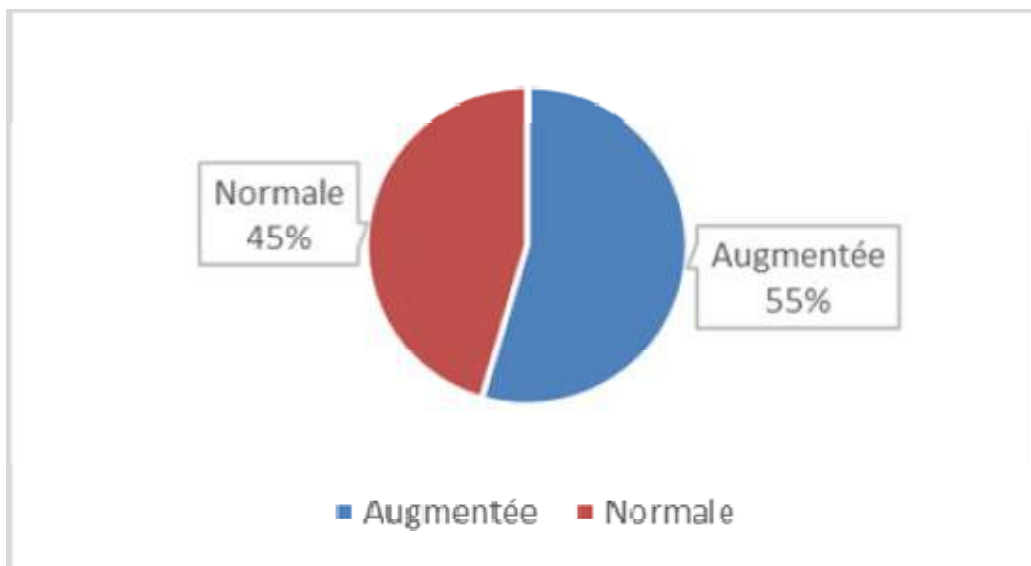


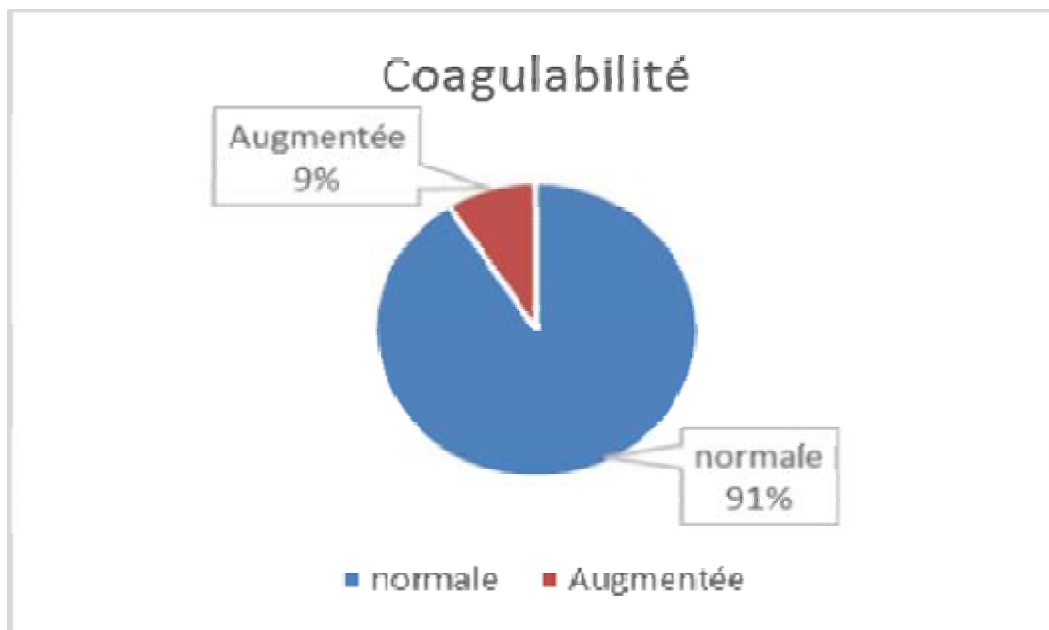
Figure 34: Répartition des phlébites selon la CRP

Facteur Rhumatoïde : Positif chez une patiente (Lupus érythémateux).

Anticorps anti-protéines circulant : Présents chez une patiente.

Bilan d'hémostase :

• Dix patientes ont une coagulabilité normale, contre une femme ayant une hypercoagulabilité.



XV. Echo-Doppler :

- L'échographie couplée au Doppler a permis de faire un diagnostic précis de thrombophlébites du membre inférieur. L'écho-doppler fut réalisé chez toutes les patientes et il a objectivé la thrombose veineuse.
- Phlébite de la veine Poplitée chez deux patientes, de la veine saphène interne chez sept femmes, et de la veine fémorale superficielle chez deux femmes.
- Les thromboses étaient situées au membre inférieur gauche chez huit patientes, soit 73%, contre 27% à droite.

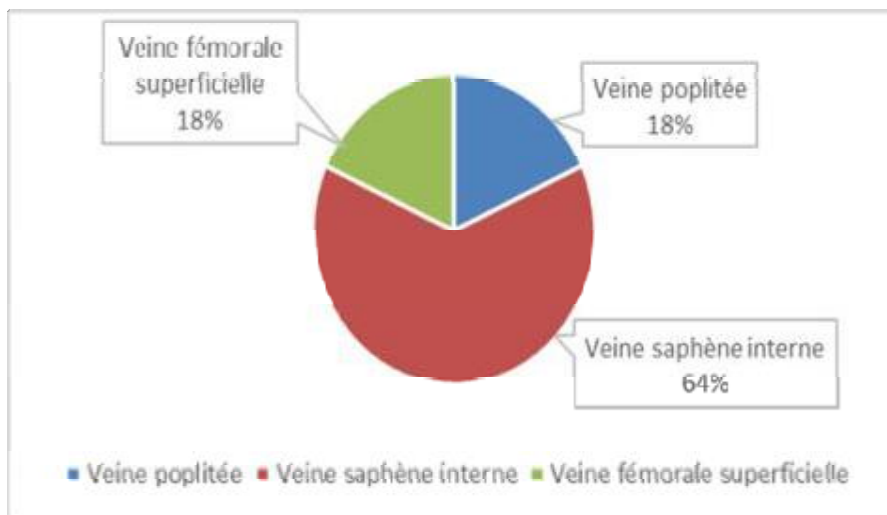


Figure 35: Répartition des phlébites en fonction de leur territoire

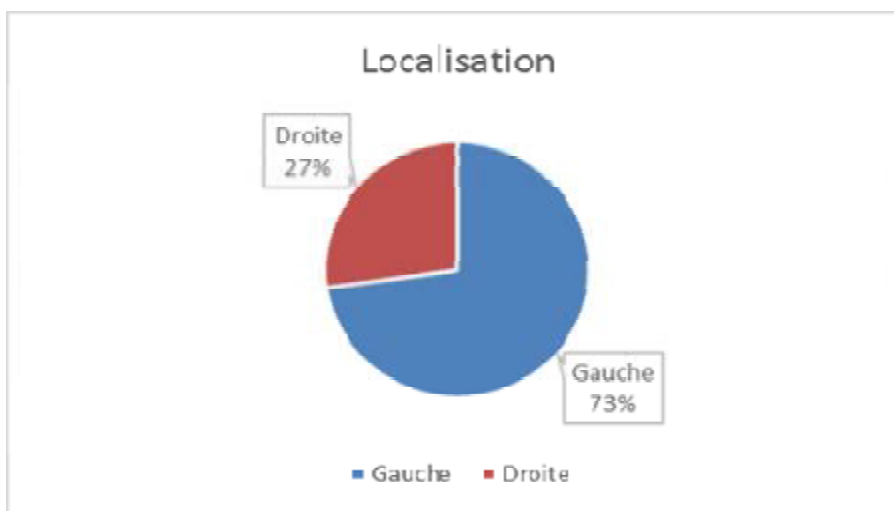
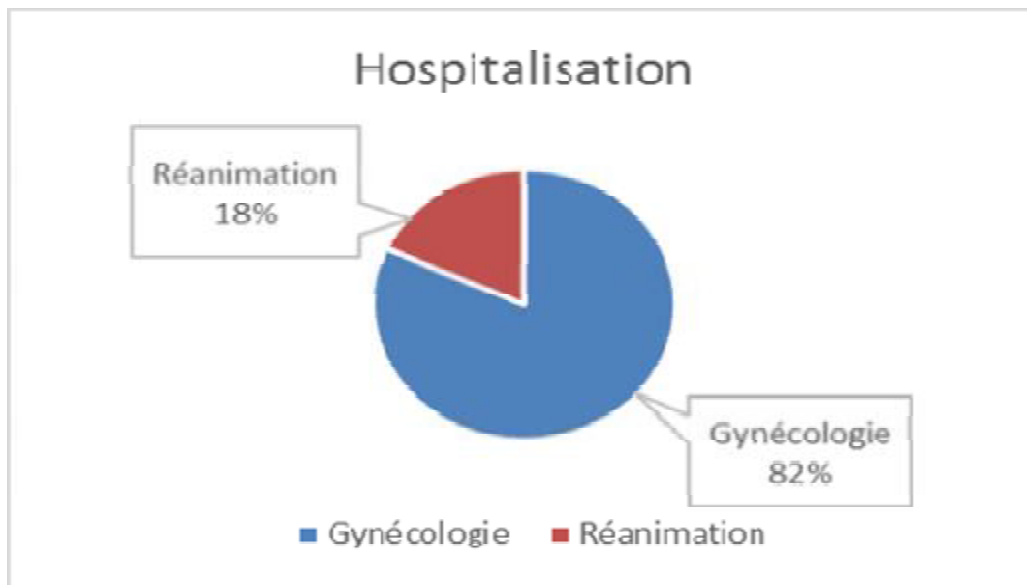


Figure 36: Répartition des phlébites selon leur localisation

XVI. TRAITEMENT RECU :

A. Hospitalisation :

- Neuf patientes furent hospitalisées au service de gynécologie, les deux autres en Réanimation.
- La durée moyenne d'hospitalisation est de 30 jours, avec des extrêmes allant de 10 à 45 jours.



B. Traitement antithrombotique :

- Toutes les patientes furent mises sous traitement initial à base d'héparine de bas poids moléculaire (l'énoxaparine) par voie injectable sous-cutanée, huit femmes sous Lovenox à dose de 4000UI*2/Jr et trois femmes sous Novex 6000UI*2/Jr.
- Les AVK (sintrom) furent débutés en même temps, leur effet anticoagulant fut mesuré par l'INR, à doses progressives par palier jusqu'à obtention d'un INR entre 2 et 3.
- Une fois l'INR stabilisé à 24h d'intervalle et après un chevauchement de 5 jours minimum entre les deux traitements, l'HBPM fut arrêtée.
- La durée moyenne de traitement fut de 6 mois, avec extrêmes allant de 4 à 8 mois.

C. Antibiotique :

- Toutes les patientes ont reçu un traitement antibiotique.

D. Chloroquine :

- Une patiente était sous chloroquine pour sa maladie lupique.

XVII. SURVEILLANCE :

- Une surveillance clinique fut effectuée chez toutes les patientes.
- Une surveillance paraclinique fut effectuée chez toutes les patientes par : le Taux de plaquettes, TP, INR, Transaminases.
- Une femme a présenté une thrombopénie, mais s'est améliorée à la diminution des doses.

XVIII. EVOLUTION :

•L'évolution sous traitement anticoagulant était favorable pour huit patientes, tandis que l'état de trois autres s'est aggravé, deux ont fait une extension locorégionale, et une femme a fait une embolie pulmonaire. Ces trois patientes ont été transférées en service de réanimation pour mise en condition et ajustement des doses de traitement et se sont améliorées.

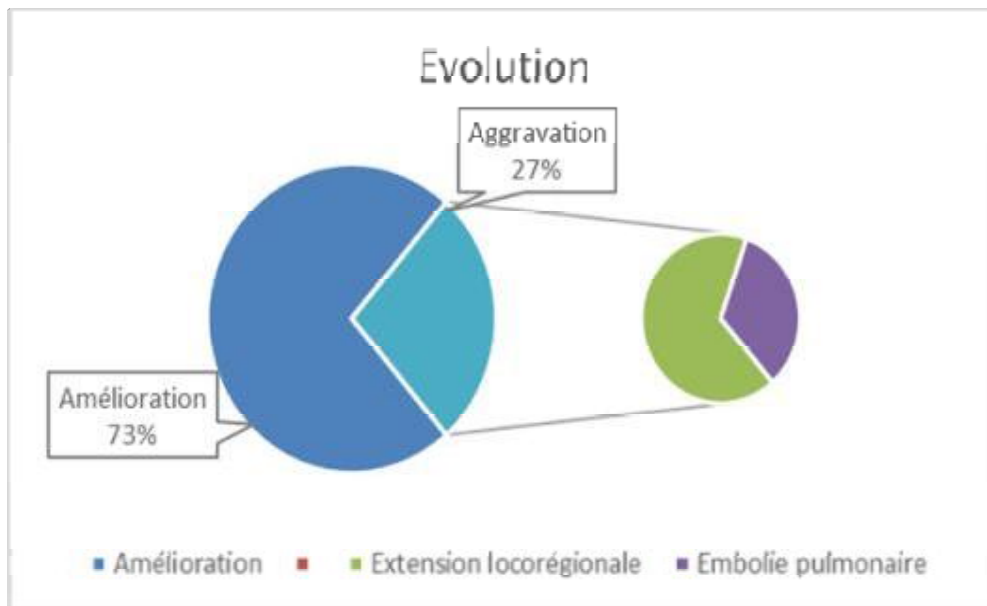


Figure 37: Evolution des patientes sous traitement

XIX. ALLAITEMENT :

- L'allaitement fut proscrit chez les onze patientes une fois sous anti-vitamine K.

XX. CONTRACEPTION :

•Après leur événement thromboembolique, trois femmes ont opté pour un Dispositif intra-utérin, et huit femmes ont préféré l'usage de préservatifs comme moyen de contraception.

DISCUSSION

I. L'INCIDENCE :

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse du post-partum est rare mais grave, tant pour la mère que pour le fœtus [55, 56, 57].

On estime que la maladie thromboembolique veineuse affecte 1 sur 1000 à 2000 grossesses prépartum et post-partum confondus [55, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64], elle est difficile à formuler car le diagnostic des embolies pulmonaires, et encore plus des thromboses veineuses profondes est loin d'être toujours porté avec certitude [65].

Malgré cela, la maladie thromboembolique est, au cours de la grossesse, une des principales causes de mortalité et de morbidité maternelles dans les pays développés [66] ; Les complications thromboemboliques du post-partum restent la cause principale de morbidité et mortalité maternelle [67,68, 58, 69,70] ; en effet, la phlébite non traitée se complique d'embolie pulmonaire chez 24 % des femmes enceintes et va être associée à une mortalité maternelle d'environ 15 % si elle n'est pas traitée [71]. En plus, en 1997-1999, l'EP était la première cause de mort maternelle directe en Grande-Bretagne [72]. En France, on a relevé dans la période 1995-1997 un taux de 10,5 décès maternels par an pour 100 000 naissances vivantes ; 25 % sont dus à une embolie pulmonaire [56, 66].

Par ailleurs ; les séquelles de TVP chez les patientes jeunes ont des conséquences médicales et sociales non négligeables [62].

Notre étude a colligé 11 patientes qui ont présenté une thrombophlébite du membre inférieur sur une période de 10 ans de l'ensemble des admissions du service de Gynécologie obstétrique.

Ce nombre restreint de nos malades ne reflète pas l'incidence dans notre milieu car d'un côté plusieurs patientes ne reviennent pas forcément où elles étaient suivies pour leur grossesse et d'un autre un bon nombre qui présente une phlébite à distance de l'accouchement, est pris en charge par d'autres services dont le service de cardiologie ou de médecine interne.

II. FACTEURS DE RISQUE :

Plusieurs facteurs de risque prédisposent les femmes enceintes à l'apparition d'une TVP.

Ø L'âge :

C'est un facteur de risque indépendant. Anderson a montré une augmentation exponentielle du risque avec l'âge (risque relatif [RR] = 1,9 par décennie) [73, 19] ; Le risque de thrombose veineuse profonde est multiplié par 2 et celui d'embolie pulmonaire par 3 si la femme a plus de 35 ans [74, 52].

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patientes est de 36 ans, avec 27% des patientes moins de 35 ans, et 73% plus de 35 ans, et cela concorde avec ce qui a été cité dans la littérature.

Tranche d'âge	Nb de cas	% de patientes
< 35 ans	3	27%
> 35 ans	8	73%

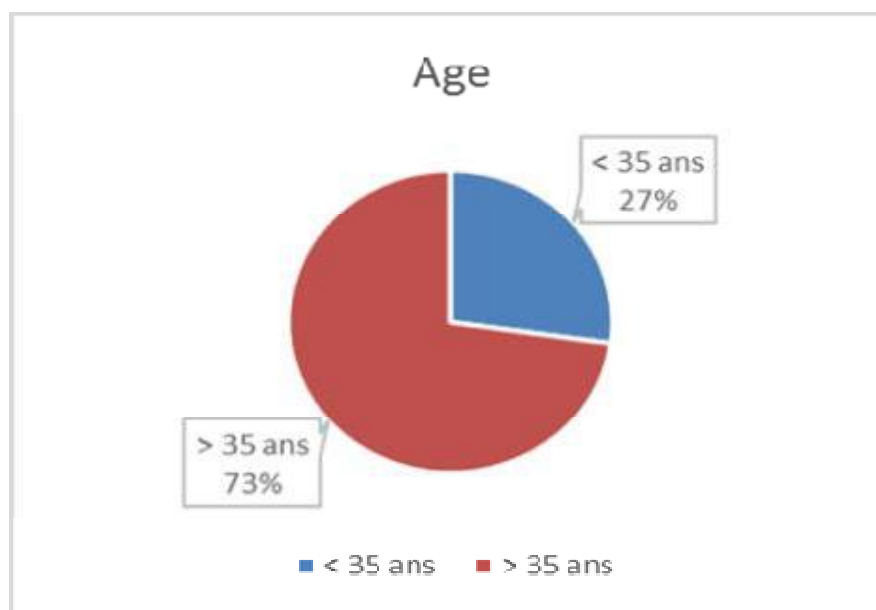


Figure 38 : Répartition des phlébites selon l'âge

Ø La parité :

Le rôle de la parité est diversement apprécié. Alors qu'elle n'intervient pas dans deux séries ; [75, 76] une autre étude à plus large échelle suggère un risque multiplié par 3 environ pour les multipares et les grandes multipares (77) (> 3). Cet effet n'est observé que pour le risque de MTEV au cours de grossesse et n'apparaît pas en post-partum [77, 53, 75], par contre d'autres voient que la parité (3e grossesse et au-delà) multiplie par 2 le risque de MTEV du postpartum par rapport à une deuxième grossesse [19, 74, 77, 75].

Dans notre étude, 27% des femmes sont second-pares, plus de 50% des femmes sont multipares, ce qui concorde avec ces dernières études.

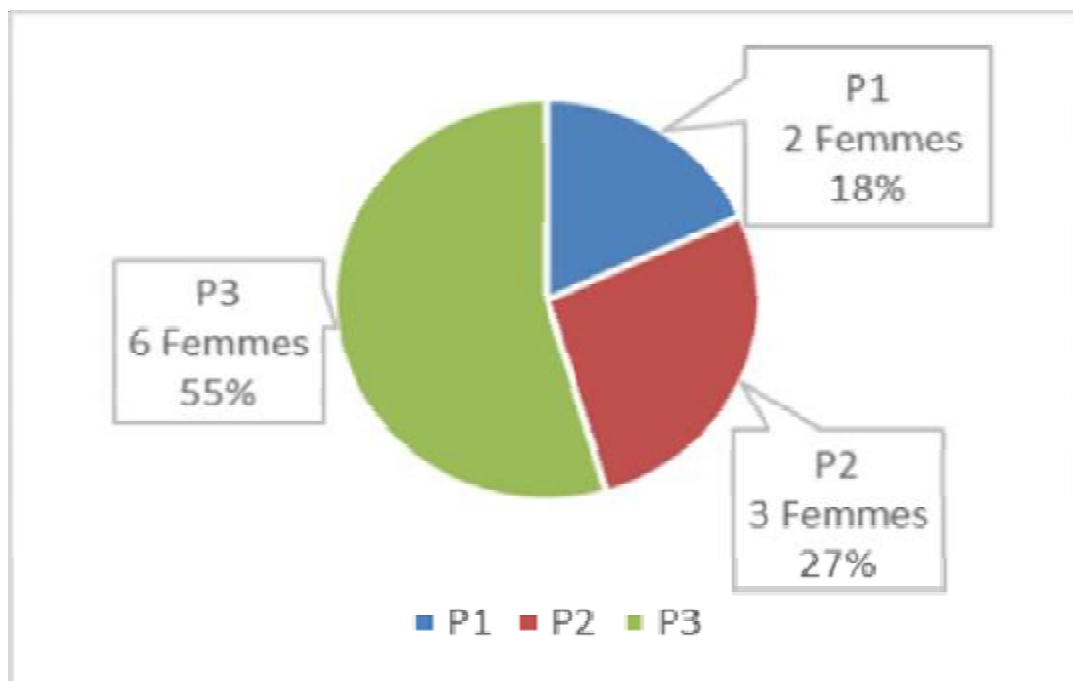


Figure 39 Répartition des phlébites selon la Parité

Ø Immobilisation et alitement prolongé :

Ils majorent la stase veineuse ⁽¹⁹⁾. Un repos au lit prolongé d'au moins 3j, prescrit pour MAP ou RPM, majore la prévalence des événements thromboemboliques : 3 pour 192 patientes concernées par l'étude de kovacevich⁽⁷⁸⁾, soit 16/1000. ⁽⁷⁵⁾ Mais ici encore d'autres travaux n'ont pas mis en évidence un accroissement de l'incidence de MTEV en cours de grossesse avec immobilisation [76, 78, 79, 53].

Dans notre étude, ces deux facteurs ont été retrouvés, deux femmes ont fait une menace d'accouchement prématuré nécessitant un repos strict au lit, tandis qu'une femme a fait une fracture du péroné plâtrée pendant 45 jours.

Ø Tabac :

(Au-delà de 10 cigarettes/j) favoriserait, selon certains, les MTE du post-partum et non de l'anté-partum ⁽⁷⁴⁾ ; Le tabagisme a été étudié dans quelques grandes séries et est associé à un OR faiblement significatif situé entre 1,3 et 2,4 [77, 76, 53].

Le rôle du tabac a particulièrement bien été étudié dans l'étude de Lindqvist ⁽⁷⁷⁾.

Il majore indépendamment mais faiblement, à partir de dix cigarettes par jour, le risque thromboembolique du postpartum en le multipliant par 1,4 (1,04 -1,82) ⁽⁷⁵⁾.

Dans notre étude, ce facteur a été retrouvé chez une seule patiente, qui fumait à raison de 15 cigarettes/j.

Ø Hypercholestérolémie, hyperlipidémie, diabète ⁽⁸⁰⁾

En fait, ces facteurs ne sont pas toujours retrouvés, et il est fréquent de constater qu'il s'agit, le plus souvent, de jeunes femmes en bonne santé et chez qui rien ne laisse prévoir un tel accident.

Dans notre étude, aucune patiente n'avait de bilan lipidique perturbé, par ailleurs, une patiente avait un antécédent de diabète gestationnel.

Ø **Obésité avec indice de masse corporelle >30 ou poids >80 kg :**

L'obésité a un rôle également diversement apprécié, non significatif pour certains ⁽⁷⁶⁾, associé pour d'autres à un OR entre 1,7 et 3,3 ⁽⁸¹⁾. Elle majore la stase veineuse et est retrouvée comme facteur de risque dans les enquêtes épidémiologiques anglaises sur les morts maternelles ⁽⁸²⁾. Bien que discuté, ce facteur est retrouvé dans la plupart des méta-analyses comme un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ^[83, 53]

Dans notre étude, toutes les femmes sont obèses, avec plus de 50% en obésité massive (IMC>40) :

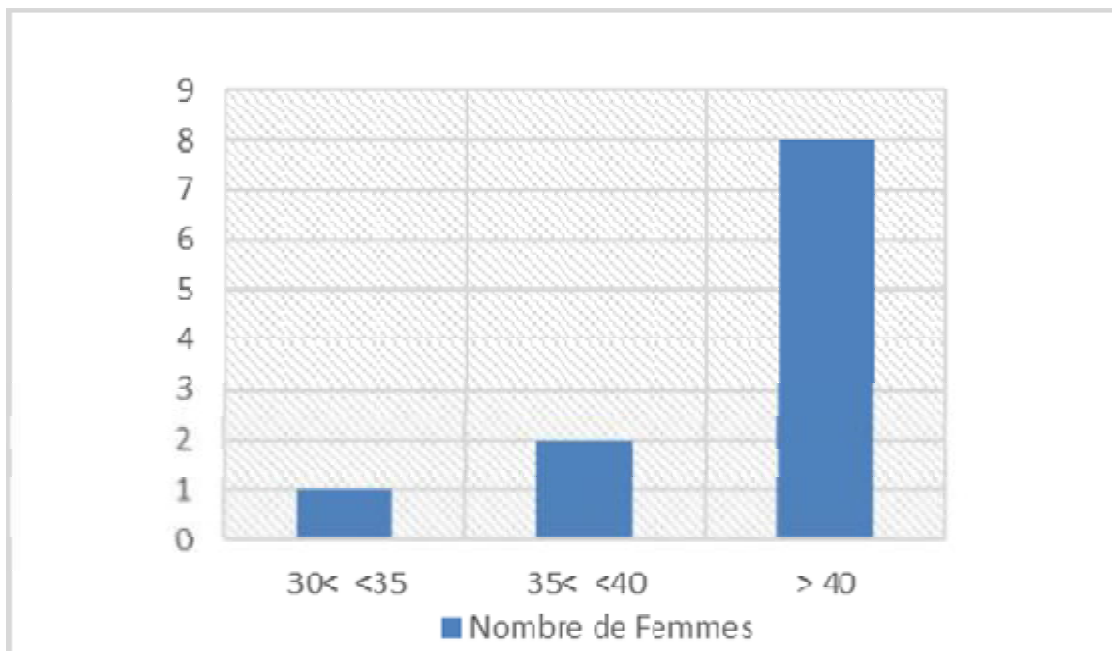


Figure 40: Répartition des phlébites selon l'IMC

Ø Antécédent cardiaque :

Le risque de MTEV obstétricale est accru de façon importante par l'existence d'un antécédent cardiaque (OR : 5,4) ^(84, 53).

Dans notre étude, aucune patiente n'avait de problème cardiaque.

Ø Maladie de Vaquez :

Syndrome myéloprolifératif qui entraîne une polyglobulie dont le risque majeur à court terme est la thrombose qu'elle soit artérielle ou veineuse.

Une patiente était connue avoir une maladie de Vaquez dans notre étude.

Ø Groupe sanguin A :

(Ou plus généralement les groupes non O) pourraient être associé(s) à un risque discrètement accru de MTEV (OR = 1,6-1,9 dans une étude récente) ^[84, 53]

Ø Lupus érythémateux disséminé :

Plusieurs facteurs prédisposent aux thromboses au cours de lupus, la maladie athéromateuse favorisée par la corticothérapie, la prise d'oestroprogestatifs, l'angéite lupique qui favoriserait l'activation de facteurs de contact et le dépôt de complexes immuns avec formation d'agrégats leuco-plaquettaires et libération de facteurs thrombo-plastiques. Mais le mécanisme le plus commun est l'existence d'altérations de l'hémostase donnant un état d'hypercoagulabilité.^[85]

Dans notre étude, une patiente était connue pour sa maladie lupique et a même fait une poussée au cours de la grossesse.

Ø Maladie de Behçet :

Le tropisme vasculaire de la maladie de Behçet est connu depuis longtemps et fait toute l'originalité de cette affection dont le mécanisme de base est une vascularite. En effet, elle atteint surtout les vaisseaux de moyen et petit calibre, mais peut aussi intéresser les gros vaisseaux.

La thrombose veineuse profonde au cours de cette affection reste très grave car elle met en jeu le pronostic vital et fonctionnel. [86]

En effet ce facteur fut retrouvé dans notre étude, une de nos patientes était suivie pour un Behçet.

Ø Thrombophilie : Cf. Chapitre facteurs de risque MTEV

Regroupe l'ensemble des anomalies génétiques de l'hémostase prédisposant à des thromboses veineuses récidivantes.

Dans notre étude, une patiente était suivie pour un déficit en protéine c, qui est une thrombophilie constitutionnelle rare mais sévère avec un OR=10 [87], d'où sa mise sous traitement anticoagulant prophylactique.

Ø Varices :

Surtout les grosses varices veineuses sont considérées comme facteurs de risque de survenue de phlébite: [88,89]

Dans notre étude, des varices furent retrouvées chez deux patientes, l'une au niveau des membres inférieurs, et l'autre au niveau vulvaire.

Ø Antécédents de phlébite superficielle :

Dans une seule étude ils seraient associés à un OR égal à 9,4 [76 ,90].

Ø Antécédents personnels de MTEV :

Ils augmentent le risque de récurrence avec une incidence d'évènements cliniques estimés entre 0 et 20 % (53). Ils sont d'autant plus importants qu'ils sont survenus à un âge jeune, sans facteur déclenchant, et qu'ils sont répétés (74).

Dans des études rétrospectives, les patientes ayant un antécédent de thrombose veineuse ont un risque estimé de récurrence de 12 à 15 % (91).

Dans notre étude un antécédent de thrombose veineuse profonde fut retrouvé chez une patiente.

Ø Antécédent familiaux de MTEV :

Augmentent le risque dans une proportion similaire ⁽⁵³⁾.

Ø Pré-éclampsie:

Elle joue un rôle imprécis [77, 84, 76]. Alors que l'analyse de certaines cohortes suggère un risque accru en post-partum uniquement ou tout au long de la grossesse et du postpartum, d'autres ne mettent pas en évidence un risque accru ⁽⁵³⁾. Pour d'autres, elle multiplie par 3 le risque de MTEV du post-partum ⁽⁹²⁾.

Dans notre étude, ce facteur a été retrouvé chez une patiente et elle présentait une instabilité des chiffres tensionnels au cours de sa grossesse.

Ø Contraception oestroprogestative :

La MTEV est le premier événement indésirable de la contraception orale.

Quelle que soit la voie d'administration (orale, patch, anneau vaginal), le risque vasculaire des contraceptifs oestroprogestatifs est similaire.

Dans notre étude, 70% des femmes utilisaient la contraception oestroprogestative, sept patientes prenaient la pilule, et une utilisait un implant.

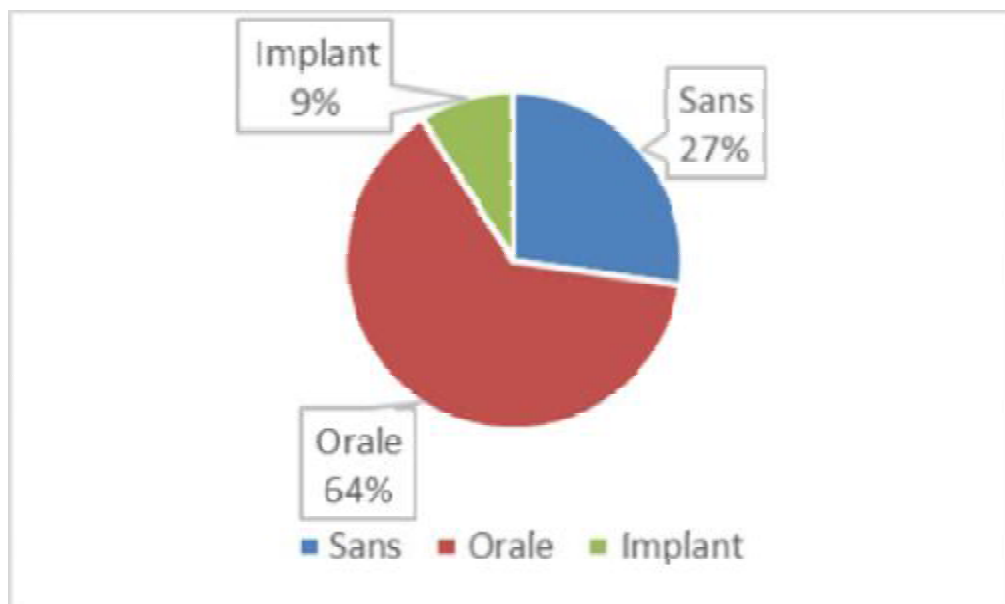


Figure 41 : Répartition des phlébites selon le type de contraception

Ø Geste chirurgical :

Tout geste chirurgical pendant la grossesse est un facteur de risque. [82, 93]

Chez des patientes sans traitement prophylactique, le risque d'embolie pulmonaire est de l'ordre de 1 à 2 % dans les semaines qui suivent un geste chirurgical important [94, 95]. Cela laisse penser que le geste chirurgical, l'hospitalisation et d'autres facteurs de comorbidité multiplient par environ 200 le risque d'embolie pulmonaire par rapport à une population normale [96, 19].

Ø Suppression de la lactation en post-partum :

Immédiat multiplie le risque de MTEV par un facteur 1,4 à 3 [97,84] et cela quel que soit le produit utilisé (estrogène ou non). Dans la plupart des études, l'absence de contrôle des autres paramètres limite la certitude [53, 97].

Ø Stimulation ovarienne : [88]

Un espace souvent négligé qui est associé à des changements dans le système hémostatique et fibrinolytique qui favorisent la thrombose (98). Par conséquent, une évaluation des risques pour TEV devrait être effectuée chez les femmes traitées avec gonadotrophines pour la stimulation ovarienne (99). Pour d'autres, la fécondation in vitro (FIV) avec syndrome d'hyperstimulation est une situation à risque connue, mais transitoire (1^{er} trimestre) (74).

Ø Retard de croissance intra-utérin : [100, 101,102]

Ø Compression mécanique de la veine iliaque gauche :

Appelé aussi syndrome de Cockett, ce qui explique la localisation gauche de 75% des phlébites obstétricales, ce qui concorde avec notre étude car la phlébite fut retrouvée au membre inférieur gauche chez 8 patientes, soit 73%, contre seulement 27% à droite.

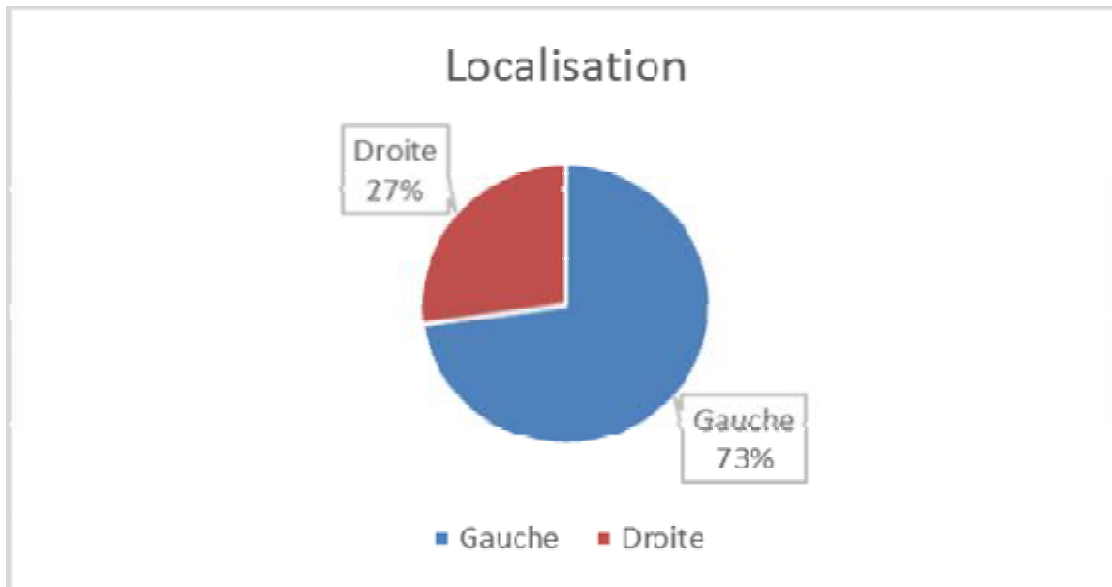


Figure 42: Répartition des phlébites selon leur localisation

Ø Maladie thrombogène sous-jacente :

Une infection actuelle ou processus inflammatoire (syndrome néphrotique, Maladies inflammatoires digestives (RCH, crohn), infection, etc.) [74, 53, 99, 98, 88].

Dans notre étude, la notion d'infection fut retrouvée chez une patiente qui avait fait une chorioamniotite, chez une autre qui était suivie pour diabète gestationnel et qui a développé une infection de la paroi, et chez une troisième qui avait fait une pyélonéphrite.

Ø Manœuvres instrumentales : [53,74]

Ex : le forceps ; Ces manœuvres sont génératrices de traumatisme, d'inflammation ou d'infection [31 ,80]

Ø Déshydratation : [93, 88]

Ø Césarienne :

La césarienne surtout en urgence, est un facteur de risque reconnu ⁽¹⁰³⁾. Le risque lié à la césarienne est estimé entre 2 et 5 ^[104,19]. En effet, le type d'accouchement intervient, et le risque thromboembolique de la césarienne rejoint celui de la Chirurgie Gynécologique. La fréquence de la TVP symptomatique clinique est de 2,2 à 3 % après césarienne, contre 0,08 à 1,2 % après un accouchement par voie basse ^[105, 106].

Cette multiplication globale de 2 à 5 du risque de MTEV est plus forte, comme dans toute chirurgie, si la césarienne est faite en urgence (x 5), que si elle est programmée (x 2). Dans la série de Lindqvist ⁽⁷⁷⁾, 41 % des thromboses du post-partum surviennent après une césarienne et 76 % des embolies pulmonaires du postpartum lui sont également liées ⁽⁹²⁾.

Dans notre étude, l'indication de césarienne fut posée chez trois patientes, deux pour utérus doublement cicatriciel, et une pour placenta prævia et présentation de siège.

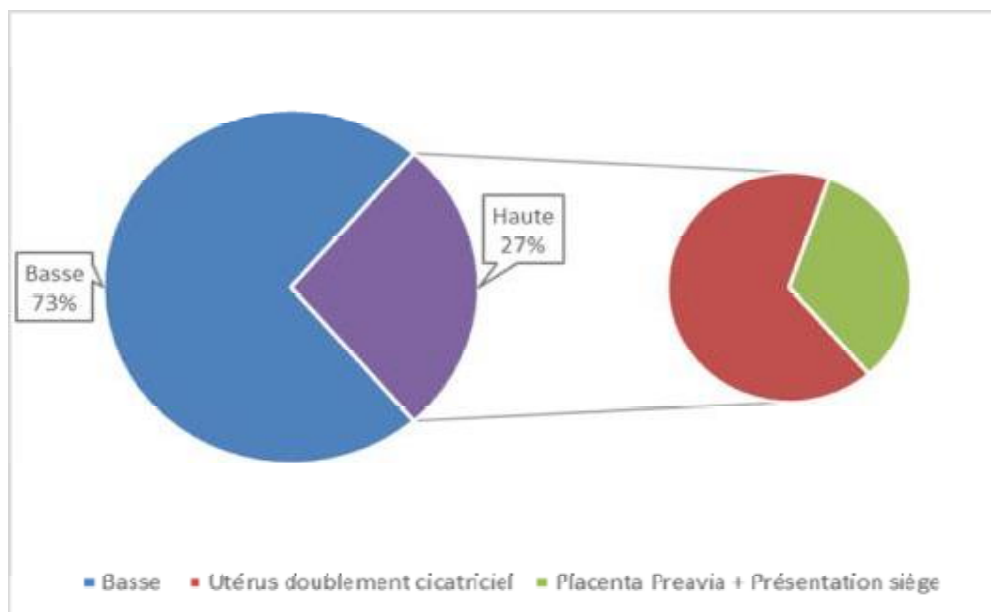


Figure 43: Répartition des phlébites selon la voie d'accouchement

Ø Hémorragie obstétricale :

Comme l'avortement ⁽⁸⁸⁾; Les phénomènes hémorragiques et leurs conséquences biologiques (anémie, hypercoagulabilité réactionnelle) ou thérapeutiques (emploi de transfusion et d'ocytocine) sont souvent cités comme facteurs de risque de MTEV du postpartum ⁽⁷⁶⁾.

Dans notre étude, ce facteur a été retrouvé chez une patiente car il y a eu un cas d'hémorragie de délivrance.

Ø Abus intraveineux de drogues : [88, 23]**Ø Voyage de longue distance :**

Est considéré comme un facteur de risque important ⁽⁸⁸⁾.

III. DIAGNOSTIC :

A. Diagnostic clinique :

Dans le postpartum, le diagnostic de TVP est souvent difficile. Les signes cliniques ne sont pas toujours nets et peuvent être trompeurs. Aucun n'a une spécificité et une sensibilité suffisantes. Les œdèmes et les douleurs des membres inférieurs sont fréquents mais la plupart du temps sans rapport avec la thrombose. Une douleur lombaire ou dans le bas flanc peut être au départ le seul signe d'une thrombose ilio-cave ou de la veine ovarienne. L'embolie pulmonaire peut être l'événement inaugural et survenir en dehors de tout signe clinique de TVP.

En effet, dans notre étude, les signes cliniques n'étaient pas tous constants chez les patientes :

- La douleur était légère chez trois patientes, d'intensité moyenne chez sept patientes, et intense chez une seule femme.
- A l'inspection l'œdème était constant chez toutes les femmes.
- La dilatation veineuse n'était manifeste que chez quatre femmes sur onze.
- La rougeur était visible chez huit femmes sur onze.
- L'impotence fonctionnelle n'était présente que chez quatre femmes.

Par ailleurs, une patiente rapportait d'emblée une dyspnée et hémoptysie sans autres signes spécifiques, en rapport avec une embolie pulmonaire.

La gravité de la MTEV rend obligatoire, en suites de couches, un haut niveau de vigilance chez toutes les parturientes et particulièrement chez celles qui présentent des facteurs de risque. En cas de doute clinique, le diagnostic doit être impérativement confirmé ou infirmé. En effet, une TVP méconnue se complique dans 15 à 24% des cas d'embolie pulmonaire ; une embolie pulmonaire non traitée peut être fatale dans 15% des cas environ [107].

Cependant un diagnostic de MTEV ne doit pas être porté à tort en raison de ses implications thérapeutiques. Une thrombose nécessite un traitement long qui entraîne des contraintes pour la patiente et peut être responsable d'éventuelles complications. A long terme, un antécédent de thrombose nécessite des précautions en cas de nouvelle grossesse ou d'intervention chirurgicale et contre-indique de façon définitive toute prise d'œstrogènes.

B. Diagnostic paraclinique :

-Biologie :

Le dosage des D-dimères a, dans le postpartum, un intérêt limité. L'augmentation des taux observée pendant la grossesse persiste après l'accouchement pendant plusieurs jours, voire quelques semaines. Des taux élevés sont observés en particulier après accouchement prématuré, pré-éclampsie, décollement placentaire et chirurgie. Seul un taux inférieur à 500 ngr/l permettrait d'éliminer une thrombose. Malheureusement des taux supérieurs sont le plus souvent observés en dehors de toute pathologie surtout dans le post-partum précoce.

Dans notre étude, le dosage des D-dimères n'a été effectué chez aucune patiente.

-Radiologie :

L'échographie Doppler du réseau veineux doit être systématiquement demandée en cas de suspicion clinique de TVP mais également en cas de thrombose superficielle ou d'embolie pulmonaire. L'exploration doit intéresser les veines proximales et distales.

Dans la TVP symptomatique, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 97% et 94%. Les résultats semblent être un peu moins performants dans les

thromboses distales peu étendues et dans les thromboses ilio-caves. Une étude française récente confirme sa fiabilité dans le postpartum [108].

L'échographie recherche une image de thrombus, ainsi que des signes indirects tels une incompressibilité de la veine, une immobilité de la paroi, une stase d'amont et d'aval responsable d'une dilatation veineuse. Tandis que le doppler recherche un ralentissement ou une absence du flux sanguin témoins d'une obstruction partielle ou complète.

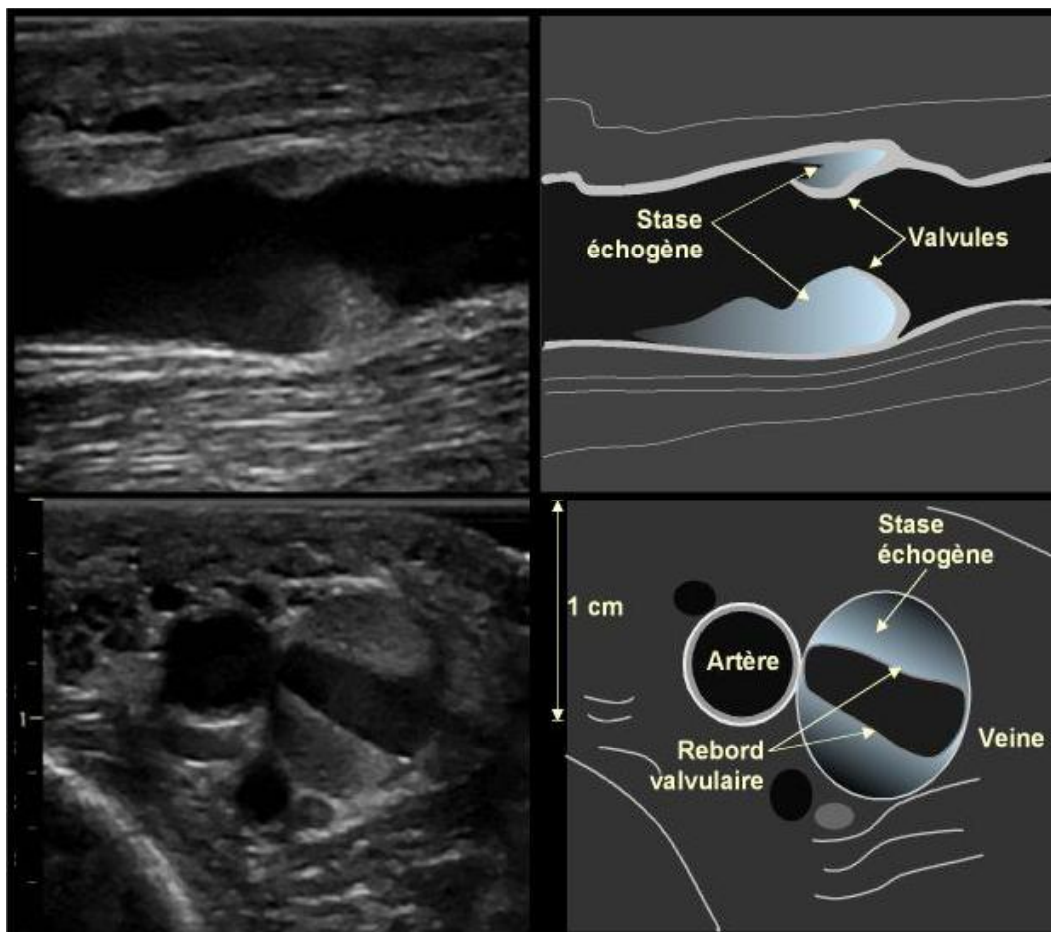


Figure 44 : Image échographique en coupe longitudinale (en haut) et transversale (en bas) montrant une stase sanguine échogène banale au niveau des replis valvulaires, sur la veine fémorale. [163]

En pratique, il s'agit de l'examen de première intention en cas de suspicion clinique. Sa positivité affirme le diagnostic. Sa négativité n'exclut pas la thrombose, mais elle est alors peu probable, permettant de proposer une surveillance et au besoin une répétition de l'échographie doppler après 4 à 5 jours ^[109]. Dans notre étude, L'écho doppler a été fait chez toutes les patientes et a montré la thrombose veineuse.

Le phlébo-scanner et la phlébo-IRM doivent être réservés au cas où l'échographie-Doppler est négative alors que la suspicion clinique est forte. Ils peuvent avoir un intérêt dans les thromboses pelviennes et abdominales. Le risque d'injection d'iode et de Gadolinium en cas d'allaitement maternel a été discuté. Les quantités excrétées dans le lait sont faibles. Ces examens doivent être réalisés en cas de nécessité ; les risques potentiels pour l'enfant ne paraissent pas suffisants pour justifier de jeter le lait pendant 24 heures ^[110].

IV. FORMES COMPLIQUEES :

Une TVP peut se compliquer par son extension, sa récurrence, une embolie pulmonaire ou un syndrome post-phlébitique.

1- Extension :

Malgré un traitement anticoagulant bien conduit, et à fortiori si le degré d'hypocoaguabilité obtenu est insuffisant, l'évolution peut se faire vers l'extension de la thrombose. Cette extension est confirmée par l'évolution des signes fonctionnels et cliniques, vers leur aggravation en intensité et en topographie, avec possibilité de bilatéralisation par atteinte du carrefour iliaque, d'atteinte de la veine cave inférieure et d'embolie pulmonaire.

La répétition des examens paracliniques est alors primordiale pour monitorer l'extension (écho-doppler veineux, phlébographie, scintigraphie pulmonaire voire angiographie pulmonaire).

Cette extension en cas de traitement bien conduit pourrait être le reflet d'une lyse insuffisante du caillot par la fibrinolyse physiologique.

Dans notre étude, deux femmes ont fait une extension de leurs thromboses.

2- Récidives :

Elles sont d'autant plus fréquentes que le traitement anticoagulant a été trop bref, qu'il existe une cause favorisante (cancer, hémopathie) ou une anomalie constitutionnelle de l'hémostase, la récurrence devant alors la faire rechercher.

3- Embolie pulmonaire :

- Clinique :

L'embolie pulmonaire constitue une cause importante de mortalité maternelle dans les pays occidentaux [66, 56, 57, 55,61]. La forme clinique inaugurale est très variable, allant de l'embolie pulmonaire asymptomatique à l'embolie pulmonaire massive avec état de choc mettant en jeu le pronostic vital immédiat.

Les signes cliniques les plus fréquents selon une étude de la Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis^[111] portant sur 117 patients avec embolie pulmonaire sont :

Une dyspnée dans 73 % des cas, des douleurs thoraciques dans 66 %, une toux dans 37 % et des hémoptysies dans 13 %. Vingt-huit pour cent des patients présentaient des œdèmes des membres inférieurs et 26 % des douleurs des membres inférieurs. En cas d'embolie massive, des signes d'insuffisance cardiaque droite sont présents (distension des jugulaires, hépatomégalie).

- Paraclinique :

- Électrocardiogramme : L'embolie pulmonaire peut se traduire par des signes de surcharge ventriculaire droite à l'ECG ^[112] (axe cardiaque droit, bloc de branche droit, S1Q3). Ces signes ne sont pas spécifiques d'embolie pulmonaire, néanmoins la présence d'un S1Q3 associée à d'autres symptômes doit être prise en considération ^[113]. Des modifications électrocardiographiques étaient retrouvées dans 87 % des cas d'embolie pulmonaire, chez des patients indemnes de pathologie cardiopulmonaire préexistante ^[114]. Parfois, une tachycardie sinusale est la seule anomalie observée. La normalité de l'ECG n'élimine en rien le diagnostic.

- Radiographie thoracique : Elle est normale dans 20 % des cas. On recherchera des signes évocateurs comme une atélectasie, une opacité localisée, une surélévation d'une coupole diaphragmatique, une suffusion pleurale [115].

La radiographie de thorax ainsi que l'ECG doivent faire partie du bilan initial afin d'éliminer d'autres étiologies (angor, infarctus, péricardite, pneumopathie, pneumothorax) [116].

- Gazométrie : Une hypoxémie sous air ambiant est un signe d'autant plus évocateur qu'il s'agit d'une jeune patiente sans pathologie pulmonaire préexistante, mais cet élément est inconstant [116]. L'hypocapnie classiquement décrite dans les embolies pulmonaires ne présente pas d'intérêt chez la femme enceinte du fait d'une hyperventilation physiologique [66].

- Scintigraphie de ventilation et perfusion pulmonaire : Cet examen est très sensible, mais peu spécifique. La spécificité est améliorée en combinant scintigraphie de ventilation et scintigraphie de perfusion. En raison du caractère plus jeune des femmes enceintes et, de ce fait, de la moindre fréquence de pathologies associées, la scintigraphie de perfusion est plus souvent informative. Il s'agit de l'examen de première intention, permettant d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire en cas de normalité [66].

- Angiographie pulmonaire : Il s'agit de l'examen de référence. Une embolie se traduit par un défaut de remplissage ou une interruption brutale du produit de contraste injecté sélectivement dans les branches lobaires ou segmentaires des artères pulmonaires. L'angiographie numérisée après injection du produit de contraste dans une veine périphérique présente une moindre agressivité, au prix d'une résolution d'image moins bonne du fait des mouvements respiratoires et cardiaques. Cet examen est pratiqué lorsque la scintigraphie ne permet pas de conclure [66].

- Scanner hélicoïdal : Le scanner hélicoïdal est de plus en plus utilisé pour le diagnostic d'embolie pulmonaire. Certains auteurs recommandent cet examen en première intention, compte tenu de la faible irradiation reçue par le fœtus [117]. Néanmoins, s'il présente une sensibilité et une spécificité correctes pour le diagnostic d'embolie pulmonaire massive, rappelons qu'il est très peu performant en ce qui concerne les petites embolies pulmonaires où des investigations complémentaires restent indispensables [118, 66].

4- Syndrome post-phlébitique :

Le syndrome post-phlébitique est une complication chronique des thromboses veineuses profondes (TVP) associant œdèmes des membres inférieurs, douleurs, troubles trophiques, ulcères...

Il constitue une pathologie fréquente souvent sous-évaluée avec un impact important sur la qualité de vie des patients et sur la société. La littérature rapporte que 80% des femmes avec une thrombophlébite vont développer un syndrome post-phlébitique et plus de 60% auront une insuffisance veineuse profonde suite à une thrombophlébite profonde traitée [119]. Pour d'autres la Maladie Post-Phlébitique (MPP): complique 20 à 50% des TVP symptomatiques dans les 2 ans malgré un traitement efficace [120].

4-1 Clinique :

Signes cutanés : Télangiectasies, varices, œdème, troubles trophiques d'origine veineuse (pigmentation, eczéma veineux, hypodermite).



Figure 45: Manifestations cliniques de la maladie postthrombotique. [121]

Claudication veineuse : Elle traduit une gêne importante à l'évacuation du système veineux, en relation le plus souvent avec une obstruction non compensée d'un collecteur important.

4-2 Paraclinique :

L'imagerie rend un grand service dans la maladie post-phlébitique. Elle permet de déterminer la localisation, bilan étiologique et de faisabilité technique, absence de quantification.

- ✓ Échographie-Doppler
- ✓ Phlébographie.
- ✓ Angioscanner et résonance magnétique.
- ✓ Échographie intravasculaire.

Par ailleurs, il existe des explorations fonctionnelles :

- ✓ Mesure des Pressions (P°) veineuses: Pression Veineuse Ambulatoire (non spécifique de l'obstruction).
- ✓ Pléthysmographie (air ou Hg): mesure indice de débit de vidange (N= 65-100 mL/min) et variation de volume du mollet.
- ✓ Pompe musculaire du mollet [121].

V. TRAITEMENT :

Il n'y a pas de consensus dans la prise en charge de la MTEV du postpartum. Aucune grande étude n'a été consacrée spécifiquement à ce sujet. Les données disponibles sont tirées des études concernant le traitement des thromboses en général et des thromboses pendant la grossesse. La 7^{ème} conférence de l'American College of Chest Physicians (ACCP) sur les traitements anti-thrombotiques a repris en 2004 les principaux travaux publiés et a établi des recommandations en tenant compte du niveau des preuves cliniques [122, 123].

Ces données servent actuellement de référence.

1- Traitement des thromboses veineuses profondes :

ü Les antithrombotiques :

La décoagulation est la base du traitement au stade aigu. L'objectif est de prévenir l'extension de la thrombose et la survenue d'une EP. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible, dès que le diagnostic est confirmé. En cas de forte suspicion clinique, le traitement doit être débuté avant la confirmation diagnostique si celle-ci devait être retardée [122]. Dans le postpartum, il doit tenir compte du risque hémorragique et de l'allaitement maternel. Les molécules habituellement utilisées sont les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les anti-vitamines K (AVK). En cas d'allergie à l'héparine ou de thrombopénie induite, le danaparoïde sodique (Orgaran) peut être utilisé.

Le risque hémorragique dans le postpartum immédiat est réel. Il est augmenté en cas de césarienne ou de plaie des parties molles. Les hémorragies graves surviennent généralement à la délivrance ou dans les heures suivant l'accouchement. Passé 6 à 12 heures, le risque devient plus faible. La plupart des thromboses se révèlent au-delà de ce délai. En dehors d'un saignement anormal, le

traitement antithrombotique peut et doit être démarré d'emblée. La surveillance clinique est indispensable. La surveillance biologique de l'efficacité du traitement et de ses principaux effets secondaires est la même qu'en dehors de la grossesse. Elle dépend du médicament utilisé et du niveau de décoagulation recherché.

Pendant l'allaitement maternel, les héparines (HNF ou HBPM) peuvent être utilisées sans réserve car elles ne passent pas dans le lait. L'utilisation des AVK est discutée mais il est actuellement admis que la Warfarine (Coumadine) peut être prescrite. Aux doses thérapeutiques, les quantités excrétées dans le lait sont insignifiantes et, jusqu'à présent, aucun cas d'hémorragie grave chez l'enfant n'a été rapporté [158]. En France, les recommandations pour la pratique clinique ne contre-indiquent pas la Warfarine mais conseillent une supplémentation en vitamines K du nourrisson. Les informations concernant l'acenocoumarol (Sintrom) sont insuffisantes et celles concernant la fluidione (Préviscan) sont inexistantes. Aussi ces deux produits ne doivent pas être utilisés.

ù Place des nouveaux anticoagulants : [124, 125, 126]

Par rapport aux anticoagulants coumariniques, le fondaparinux sodique (Arixtra®) et le ximélagatran (Exanta®) ont l'avantage de ne pas nécessiter un contrôle du niveau d'anticoagulation et une adaptation régulière de la dose, d'avoir un début d'action rapide, et d'être associés à un risque moindre d'interactions avec d'autres médicaments.

Le principal effet indésirable de ces nouveaux anticoagulants reste la survenue d'hémorragies, et le fait de ne pas disposer d'antidote est un inconvénient, par ex. en cas d'hémorragie grave. En présence d'une insuffisance rénale, le fondaparinux sodique et le ximélagatran seront de préférence évités. Avec le ximélagatran, il convient d'être attentif à l'apparition d'une hépato-toxicité.

Bien que dans les études, ces anticoagulants plus récents, paraissent aussi efficaces que les anticoagulants conventionnels, ce ne sont pas des médicaments de premier choix vu le manque d'expérience à long terme et leur coût beaucoup plus élevé par rapport aux anticoagulants conventionnels. Ces nouveaux anticoagulants ne sont actuellement pas des médicaments de premier choix dans la prise en charge des thrombo-embolies veineuses profondes.

ü L'immobilisation :

Classiquement, le repos au lit strict était conseillé à la phase aiguë pendant plusieurs jours pour diminuer le risque d'EP. Au cours de ces dernières années, le bénéfice de l'immobilisation a été remis en question et l'ACCP estime que l'alitement n'est actuellement plus justifié [122]. Les données récentes du Registre Espagnol sur la MTEV confirment cette attitude. Dans une série de 2038 TVP et 612 EP, le risque de développer une EP dans les 15 premiers jours est faible sous traitement anticoagulant et n'est pas modifié par le maintien au lit (OR 0,8 ; 95% CI 0,3-2,2) [127]. Le lever et la marche semblent donc pouvoir être autorisés dès qu'une décoagulation efficace a été instaurée. La mère peut ainsi s'occuper de son enfant.

ü La place de la thrombolyse :

L'usage d'agents thrombolytiques paraît être une approche logique dans le traitement de la TVP. Différents travaux ont confirmé leur efficacité sur la lyse du caillot mais au prix d'un risque hémorragique supérieur aux anti-thrombotiques. Actuellement la thrombolyse n'est pas indiquée en première intention dans le traitement des TVP [122]. A fortiori dans le postpartum, où le risque hémorragique existe, elle doit être déconseillée. De plus il n'est pas démontré qu'elle diminue à long terme le risque de syndrome postthrombotique.

ü Thrombectomie chirurgicale :

Son indication est exceptionnelle et semble se limiter à la phlegmatia caerulea dolens. Pillny et al. rapportent une série concernant 97 patientes traitées par thrombectomie puis traitement anticoagulant pour des thromboses profondes ilio-fémorales [128]

Ils concluent que ce traitement permet de prévenir l'embolie pulmonaire et réduit le risque de syndrome postphlébitique sévère.



Figure 46: Image d'un Exemple de phlegmatia caerulea avant et après thrombectomie. [129]

ü L'interruption de la veine cave inférieure ou filtre-cave :

Elle peut être obtenue par la pose d'un filtre cave temporaire inséré par voie jugulaire, placé sous les artères rénales. Les indications sont exceptionnelles et la morbidité n'est pas nulle. Aussi cette méthode est réservée aux cas où un traitement anticoagulant est contre-indiqué [122]. Elle peut se discuter en cas de thrombose étendue récente à haut risque emboligène ou d'embolie pulmonaire récidivante malgré un traitement anticoagulant bien conduit.

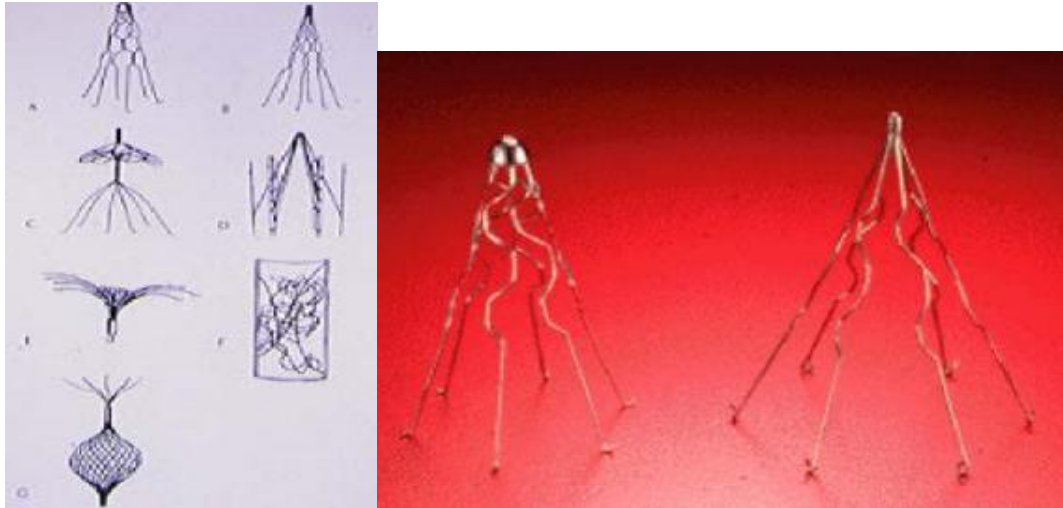


Figure 47: Différents types de filtres caves percutanés [130]

a- TRAITEMENT INITIAL :

Le traitement repose sur une anticoagulation à dose efficace. Les contre-indications sont surtout relatives.

Tableau 3 : Contre-indications absolues au traitement anticoagulant [131]

- Coagulopathie sévère constitutionnelle ou acquise (thrombopénie < 30.000.mm³, hémophilie, taux de prothrombine < 30 %)
- Hémorragie intracrânienne spontanée
- Hémorragie active non facilement contrôlable
- Chirurgie récente (le délai dépend du type de chirurgie, des conditions opératoires: importance de la dissection, du saignement peropératoire...)
- Thrombopénie à l'héparine (elle ne contre-indique pas l'hirudine, ni les anti-vitamines K, ni le danaparoïde sodique)

Un bilan biologique est indispensable avant de débiter le traitement et comprend :

- hémostase de référence (plaquettes, TP, TCA)
- hémoglobininémie de référence (NFS)
- évaluation de la fonction rénale (créatinine sanguine)
- bilan pré-transfusionnel pour les patients à risque hémorragique.

▼ **Les héparines non fractionnées :**

Les HNF utilisées par voie intraveineuse (héparine sodique) ou par voie sous-cutanée (Calciparine) ont été pendant longtemps considérées dans le postpartum comme le traitement de référence. Elles assurent une décoagulation très rapide. Le risque hémorragique est relativement faible. La durée d'action est courte en particulier pour la forme intraveineuse. En cas d'hémorragie, elles peuvent être neutralisées par le sulfate de Protamine. Toutefois elles peuvent être responsables d'allergies et de thrombopénie. En cas de traitement prolongé, elles peuvent causer une ostéoporose se compliquant parfois de fractures vertébrales.

La voie intraveineuse est au départ la plus utilisée. L'ACCP recommande un bolus initial de 5000 unités injecté en 5 minutes, suivi par une perfusion intraveineuse continue de 30000 unités sur 24 heures ou de 18 Unités/Kg/heure. Les injections intraveineuses intermittentes sont déconseillées car le risque hémorragique est plus important. La voie sous-cutanée peut être une alternative. Deux injections par jour à 12 heures d'intervalle de 17500 U sont recommandées [122]. Ces posologies sont applicables dans le postpartum en l'absence de saignement anormal. Cependant, en cas de risque hémorragique important, des posologies plus faibles peuvent être proposées.

Une surveillance biologique de l'efficacité du traitement est obligatoire. La réponse thérapeutique aux HNF est mal prévisible et la marge thérapeutique est

étroite. Ainsi les posologies doivent être ajustées en fonction du résultat des examens. L'objectif est d'obtenir un TCA égal à 1,5 à 2 fois celui du témoin et une activité anti Xa comprise entre 0,3 et 0,7 UI/ml. En raison du risque de thrombopénie induite, une numération plaquettaire doit être faite deux fois par semaine.

▼ **Les héparines de bas poids moléculaire :**

Les HBPM sont de plus en plus utilisées dans le traitement de la phase aiguë des TVP [122]. Plusieurs essais contrôlés ont montré que leur efficacité (jugée d'après le nombre de récurrences et/ou d'EP) et que leur sécurité étaient comparables à celles des HNF [132, 133]. Le taux d'hémorragies majeures est pour Gould plus faible avec les HBPM qu'avec les HNF (OR 0,57 95% CI 0,33-0,99) [132]. Cependant les études rapportées ne concernent pas le postpartum.

Les HBPM ont pour avantage sur les HNF une meilleure biodisponibilité, une plus longue durée d'action, un effet anticoagulant mieux prédictible, et une plus grande simplicité d'utilisation (pas de surveillance biologique, pas de nécessité de voie veineuse) et un risque inférieur de thrombopénie induite.

Elles peuvent être utilisées d'emblée ou en relais du bolus d'HNF. Leur posologie est fixée en fonction du poids. Les posologies recommandées par l'ACCP sont de 200 UI/kg/24h, en 2 injections sous-cutanées à 12 heures d'intervalle pour la daltéparine, et de 2 à 3 mg/kg/24h pour l'énoxaparine.

Une surveillance de l'efficacité thérapeutique ne semble pas nécessaire en routine chez la plupart des patientes [122]. Cependant, dans le postpartum, la mesure de l'activité anti Xa peut être utile au départ chez les patientes recevant des posologies curatives. Elle peut être répétée régulièrement en cas de risques de saignement et chez les femmes pesant moins de 50 kg ou présentant une insuffisance rénale modérée. LE dosage doit être fait 4 heures après l'injection.

L'héparinémie anti Xa doit être comprise entre 0,5 et 1 U/ml. Bien que le risque de thrombopénie induite soit faible, une surveillance du taux de plaquettes est obligatoire, deux fois par semaine les trois premières semaines, puis une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement [134].

L'HBPM est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/mn).

Il n'existe pas d'antidote pour les HBPM.

b- TRAITEMENT A LONG TERME :

v Durée du traitement :

La durée optimale du traitement antithrombotique reste discutée. Le risque de récurrence est élevé (15 à 25%) en l'absence d'un traitement suffisamment prolongé. Les durées recommandées dépendent des facteurs de risque associés [122].

Pour les patientes présentant une première TVP sans thrombophilie associée, une durée de 3 mois est recommandée. Il est démontré que les traitements plus courts s'accompagnent d'un taux élevé de récurrence dans les 6 à 12 mois. La prolongation du traitement au-delà de 3 mois ne semble pas justifiée en raison du peu de bénéfice et du risque hémorragique auquel il expose.

Pour les patientes présentant une première TVP associée à un déficit en antithrombine, en protéine c ou s, ou à une mutation du facteur V ou II, un traitement durant 6 à 12 mois est recommandé.

Pour les patientes présentant une première TVP associée à un syndrome des antiphospholipides ou porteuse de plusieurs thrombophilies, un traitement de 12 mois est recommandé et un traitement illimité est suggéré.

Pour les patientes ayant présenté antérieurement une ou plusieurs TVP ou EP objectivement prouvées, une durée de traitement illimitée est conseillée.

✓ Les antithrombotiques :

Les AVK sont généralement conseillés comme traitement à long terme de la TVP [122] y compris dans le postpartum [123]. Il est recommandé de les débiter en même temps que l'héparine pour limiter sa durée d'utilisation à quelques jours et réduire ainsi le risque de thrombopénie et la durée d'hospitalisation. Le risque hémorragique semble un peu plus important qu'avec les héparines mais reste cependant faible une fois passé les premiers jours suivant l'accouchement. En raison du risque de saignement les doses élevées doivent être évitées, quitte à obtenir plus lentement une efficacité thérapeutique. Il existe d'importantes variations individuelles nécessitant une adaptation des doses en fonction des résultats des tests de coagulation. La mesure du temps de Quick exprimé en International Normalised Ratio (INR) permet une meilleure surveillance que le taux de prothrombine. L'ajustement du traitement s'effectue par paliers de 1 mg jusqu'à obtention d'un INR stable proche de 2,5, compris entre 2 et 3. L'héparine doit être maintenue en couverture jusqu'à ce que l'INR soit supérieur à 2. Cinq à sept jours sont généralement nécessaires, au terme desquels l'héparine peut être arrêtée. Un niveau de décoagulation plus élevé (INR > 3) n'est pas recommandé en raison du risque hémorragique. Inversement un INR inférieur à 2 n'assure pas une prévention suffisante [122].

Les inconvénients des AVK sont :

- nécessité de réaliser des dosages de l'INR
- fenêtre thérapeutique étroite, variabilités inter et intra-individuelles des INR
- interactions médicamenteuses et alimentaires nombreuses

Les HBPM à dose curative ont été proposées dans le traitement au long cours des TVP. Plusieurs travaux ont comparé leur efficacité et leur sécurité à celles des

AVK sur une période de 3 à 6 mois. Une méta-analyse de la Cochrane Database a repris 7 essais contrôlés incluant 1137 patients [135]. Elle montre, en faveur des HBPM, une réduction non significative du risque de récurrence (OR 0,70 ; 95% CI 0,42-1,16) et une réduction significative du risque de saignement (OR 0,38 ; 95% 0,15-0,94). La diminution du risque hémorragique doit être interprétée avec prudence car dans plusieurs cas, les posologies d'HBPM étaient relativement faibles.

Les auteurs concluent que les AVK restent le traitement de choix mais que les HBPM peuvent être une alternative. Aucune étude ne s'intéresse spécifiquement au postpartum. On peut cependant considérer que leur utilisation est licite en cas de risque hémorragique important ou lorsque la patiente les préfère aux AVK.

▼ La contention élastique :

Dans la prévention du syndrome postphlébitique, le port de bas de contention est habituellement recommandé. Trois études ont montré que le port de bas de contention s'accompagnait d'une diminution significative du nombre de syndromes postphlébitiques [136].

L'ACCP recommande le port de bas d'une force de 30 à 40 mmHg à la cheville pendant deux ans [122]. En fait la prescription d'une contention systématique est discutée [137]. L'incidence exacte du syndrome postphlébitique et le bénéfice réel de la contention ne sont pas clairement établis. Les bas ont pour inconvénient d'être chauds en été, d'être difficiles à mettre, d'être relativement chers et peu esthétiques. Ils pourraient être réservés aux formes sévères. Dans les formes peu sévères ou les troubles se limitent à un simple œdème de cheville en fin de journée, ils ne paraissent pas indispensables. Dormir les pieds surélevés et éviter la station debout prolongée semblent suffisants chez beaucoup de patientes.



Figure 48: Bas de contention

c- Accidents des anticoagulants : [138]

✓ Le risque hémorragique :

Le risque majeur des anticoagulants est le risque hémorragique. Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement), les contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses, afin de minimiser ce risque.

✓ Anti-vitamines K :

Malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récurrences thrombotiques). L'enquête ENEIS 1 et 2 [139] a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament).

L'étude EMIR ^[140] en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %). On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an.

✓ HNF et HBPM :

Des manifestations hémorragiques ont été très fréquemment observées. L'incidence des accidents hémorragiques et des décès liés au traitement héparinique observée au cours des études cliniques varie entre 0 et 7 % (0 à 2 % de décès) avec les héparines non fractionnées, et entre 0 et 3 % (0 à 0,8 % de décès) avec les HBPM.

À noter qu'un traitement prolongé au-delà de la durée maximale préconisée de 10 jours représente un facteur de risque d'accidents hémorragiques graves. L'insuffisance rénale est par ailleurs l'un des facteurs de risque

✓ Les risques non hémorragiques :

✚ Les Anti-vitamines K :

De très rares cas de nécrose cutanée localisée, peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur (la protéine S), ont été rapportés au cours de traitement par AVK. Des nécroses cutanées peuvent aussi survenir quand les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine.

Des manifestations immuno-allergiques ont été observées avec les AVK. Ces effets indésirables paraissent plus fréquents et plus importants avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques :

§ *les dérivés coumariniques* (warfarine et acénocoumarol) peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après l'arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits.

§ *les dérivés de l'indanedione* (fluindione) peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire.
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique, des cas d'aggravations d'insuffisance rénale préexistante ont été rapportés.
- augmentation des transaminases, et phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique,
- rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite,
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ; fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Elles imposent l'arrêt définitif du traitement, qui est en général suivi d'une guérison sans séquelle.

✚ HNF et HBPM :

▼ Thrombopénies

Les thrombopénies sont de deux types : les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées ($> 100\ 000/\text{mm}^3$), précoces (avant le 5^e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ; la moins fréquente, de type II, d'origine immunologique induite par l'héparine, dite TIH. Elle est grave car elle est associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. Cette TIH est moins

fréquemment observée avec une HBPM qu'avec une HNF. Cependant sa prévalence est encore mal évaluée. Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm³ (ou 150 Giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes de plus de 30 % par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et en cas d'exposition préalable à l'héparine.

▼ Nécroses cutanées :

De rares cas de nécroses cutanées au point d'injection ont été observés avec les héparines. Elles peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés ou douloureux. Leur survenue impose la suspension du traitement et un contrôle de la numération plaquettaire (TIH possible).

▼ Ostéoporose :

Un risque d'ostéoporose ne peut être exclu en cas de traitement prolongé par HBPM comme par HNF.

▼ Calcinoses cutanées :

Les HNF peuvent induire de rares cas de calcinoses au point d'injection ; ces cas ont été observés essentiellement chez les patients insuffisants rénaux sévères.

▼ Élévation de la numération plaquettaire :

Les HBPM peuvent induire des élévations asymptomatiques et réversibles des plaquettes.

▼ Manifestations d'hypersensibilité :

Ces réactions sont peu fréquentes, localisées ou généralisées : notamment urticaire, prurit, éruption, érythème, conjonctivite, rhinite, asthme, cyanose, tachypnée, sensations d'oppression, fièvre, frissons, œdème angio-neurotique, et

rarement choc anaphylactique. Dans certains cas leur existence doit conduire à l'arrêt du traitement.

Complications fœtales des anticoagulants durant la grossesse :

✚ Les héparines :

Trois études fortes suggèrent que l'HNF et l' HBPM sont sans danger pour le fœtus [141, 142, 143]. Ils ne traversent pas la barrière placentaire et par conséquent n'exposent pas le fœtus à un risque malformatif [144]. Une étude récente a affirmé l'absence de passage placentaire de l'énoxoparine par mesure de l'activité anti-Xa dans le sang foetal [145].

Le risque de prématurité et de mort foetale in utero en cas de traitement maternel par HNF a été évalué par des études dont les résultats sont discordants. Sur 135 grossesses traitées par HNF, Hall et al. retrouvent un taux de prématurité de 14 %, un risque de fausse couche spontanée de 1,5 % et un risque de mort foetale de 12,6 % [146]. À l'inverse Ginsberg et al. Ne retrouvent pas plus de pathologies foetales que dans la population non traitée [147]. Les auteurs précisent que les études montrant plus d'effets secondaires foetaux en cas de traitement par héparine intéressent des grossesses à risque, avec facteurs de comorbidité.

La morbimortalité pré- et néonatale a été évaluée pour les HBPM. Lepercq et al. ont réalisé une étude rétrospective sur 701 foetus nés de 624 grossesses sous énoxoparine [148].

Les auteurs ne retrouvent pas de risque accru de malformations et d'hémorragies néonatales par rapport à la population non traitée. Sorensen et al. ne retrouvent pas d'augmentation du risque de malformations foetales, d'hypotrophie foetale et de mort foetale dans une population de 66 femmes traitées par HBPM, comparée à 17 259 gestantes non traitées [149].

✚ Les AVK :

Traversent le placenta et peuvent entraîner des embryofœtopathies lorsqu'ils sont administrés entre 6 et 12 semaines de gestation. Les malformations les plus souvent rapportées sont : retard mental, fente labiopalatine, pathologies oculaires, hypoplasie des os du nez, ponctuation des épiphyses [150, 151].

Quel que soit le terme de la grossesse, les anticoagulants oraux exposent le fœtus à un risque hémorragique et de mort in utero [152, 153]. Enfin, on a montré qu'une exposition aux AVK in utero, surtout aux 2e et 3e trimestres, augmentait significativement le risque de présenter à l'âge scolaire (7-15 ans) de petites anomalies neurologiques et un quotient intellectuel bas (< 80) [154, 19].

d- Education thérapeutique : [131]

Quelle que soit la molécule prescrite, une éducation de la patiente est obligatoire :

- ü Eduquer la patiente sur les signes de récurrence de MTEV et les signes hémorragiques sous traitement anticoagulant.
- ü Eduquer la patiente sur la prise régulière, à horaire fixe des traitements.
- ü Discuter des activités à risque traumatique (sports de combat par ex)
- ü Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse avant toute nouvelle prescription
- ü Contre-indiquer l'automédication (aspirine et AINS car augmentent le risque de complication hémorragique) et les injections intramusculaires.
- ü Remettre une carte précisant le type et l'indication du traitement anticoagulant prescrit.
- ü Informer le médecin traitant du traitement anticoagulant prescrit.
- ü La patiente informe tout autre praticien de santé amené à la prendre en charge de son traitement anticoagulant

Le traitement par AVK impose, en plus, d'éduquer la patiente sur la surveillance de l'INR : cible (2 à 3), contrôles réguliers avec communication des résultats au médecin traitant, remise d'un carnet de surveillance. Les patientes sous AVK ne doivent pas faire de régime alimentaire particulier (alimentation équilibrée).

2- Traitement des complications de la TVP :

2. a. Traitement de l'embolie pulmonaire :

Ø Pronostic vital non engagé à court terme :

Les mesures hygiéno-diététiques et le traitement anticoagulant sont identiques à ceux de la thrombose veineuse profonde (cf. supra). Concernant les HBPM, la tinzaparine sodique et l'énoxaparine sodique ont l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Ø Pronostic vital engagé immédiatement :

Son traitement impose un transfert en réanimation et il s'apparente à celui de l'embolie pulmonaire en dehors de la grossesse. Le traitement fibrinolytique utilisant le RtPa ou la streptokinase s'impose le plus souvent dans cette situation [155, 156]

2. b. Traitement du syndrome post phlébitique : [157]

Ø Traitement médical :

- Inefficacité des diurétiques et des veinoactifs.
- Contention élastique.
- Prévention + + +.

Ø Traitement chirurgical :

- Réparation valvulaire et pontage.

VI. PREVENTION :

1- Traitement préventif :

La thrombophlébite du membre inférieur chez la femme enceinte ou en postpartum met en jeu le pronostic vital et fonctionnel de la mère, ainsi que le pronostic vital du fœtus, surtout lorsqu'elle est compliquée par l'EP. Par conséquent, pour éviter une évolution dramatique chez la femme enceinte ou en postpartum, la prévention semble être le choix idéal afin de juguler toute complication non souhaitable et permettant ainsi l'évolution de la grossesse et de l'accouchement dans de bonnes circonstances.

2- Dépistage des femmes enceintes à la recherche de thrombophilie :

Il n'est pas recommandé de faire un dépistage systématique de facteurs de risque biologiques de la maladie thromboembolique chez la femme enceinte [62]. Une recherche n'est justifiée que s'il existe à l'interrogatoire un contexte personnel ou familial (au 1er degré) documenté de maladie thromboembolique. Dans le cas d'un déficit familial connu en Protéine S, une femme enceinte apparentée directe est considérée a priori comme porteuse de l'anomalie jusqu'après son accouchement lorsqu'il devient possible de réaliser le dosage [19].

Le Tableau ci-dessous précise les examens complémentaires recommandés selon la situation clinique par le consensus et les recommandations pour la pratique clinique (RPC) établies en France en 2003 [62,19]

Tableau 4: Examens complémentaires à demander en fonction du contexte clinique.

[62]

Situation clinique	Ex. de 1ère intention	Ex. de 2 ème intention	Ex. non recommandés
Grossesse en cours avec soit une thrombose évolutive, soit un antécédent personnel de MTE	NFS-plaquettes, TQ, TCA, dosages de l'AT, PC, facteur V Leiden, ACL, recherche de la mutation du facteur II	Si TCA allongé : recherche d'ACC Si TCA normal : recherche d'ACC par méthodes sensibles	PS, homocystéinémie
Femme enceinte aux antécédents familiaux de MTE sans diagnostic étiologique	Dosages de l'AT, PC, facteur V Leiden, recherche de la mutation du facteur II		PS
Femme enceinte aux antécédents de pertes foetales ou d'accouchements prématurés évocateurs de SAPL	ACL, ACC	Si ACL négatif, anti-b2GB1	PS
Femme non enceinte avec ≥ 3 FC de moins de 10 SA	ACL, TCA et recherche d'ACC, NFS, homocystéinémie	Si ACL et ACC négatif, anti-b2GB1 Si hyperhomocystéinémie, recherche de mutation MTHFR	Dosages de l'AT, PC, PS, facteur V Leiden, recherche de la mutation du facteur II

AT : antithrombine ; PS : protéine S ; MTE : maladie thromboembolique ; ACL : anticorps anticardiolipines ; ACC : anticoagulant circulant ; FC : fausse couche ; SA : semaine d'aménorrhée.

3- Prophylaxie systématique :

Toutes les femmes à risque majeur, élevé ou modéré doivent bénéficier du port d'une contention élastique pendant toute la grossesse et le post-partum. Le port de bas de contention de classe II (> 25 mmHg) améliore le retour veineux durant la grossesse. Il est également susceptible de réduire les séquelles postphlébitique. Le principal problème de ce type de prévention est l'observance inconstante des patientes. Un sevrage tabagique mérite d'être proposé et de faire l'objet d'un accompagnement adapté [62].

4- Prophylaxie selon les facteurs de risque :

Il est possible de définir plusieurs niveaux de risque thrombotique veineux chez la femme enceinte (majeur, élevé, modéré et faible), hiérarchie permettant d'adopter pour chaque groupe à risque une stratégie optimale [62].

En effet, afin d'améliorer la prise en charge des patientes et de diminuer le risque de MVTE, les facteurs de risque de MVTE et l'attitude thérapeutique à adopter face à ces risques ont été largement définis dans les différentes recommandations françaises (club de périfœtologie et Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) [62], Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) [104] et internationales (sixième, puis septième American College of Chest Physicians (ACCP)) [159,68] ainsi que le Groupe d'étude de l'hémostase et de la thrombose (GEHT). Malgré ces recommandations, il existe encore une grande disparité dans la prescription des traitements prophylactiques antithrombotiques [2].

Tableau 5: Récapitulatif des catégories de risque de MTEV maternelle au cours de la grossesse et du post-partum (2, 104, 19).

Risque majeur	<p>Antécédent de MTEV multiples</p> <p>Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie</p>
Risque élevé	<p>Antécédent de MTEV sans facteur de risque retrouvé</p> <p>Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit en antithrombine, SAPL ; - mutation homozygote isolée 20 210 ou facteur V. Leiden ; - anomalies hétérozygotes combinées (surtout mutation 20210 + Leiden hétérozygote). <p>Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement estrogénique (contraception orale).</p>
Risque modéré	<p>Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors d'un épisode antérieur</p> <p>Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus)</p> <p>Présence de l'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si les suivants ont lieu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit en antithrombine, SAPL ; - mutation homozygote isolée 20 210 ou facteur V. Leiden ; - anomalies hétérozygotes combinées (surtout mutation 20 210 + Leiden hétérozygote) ; <p>Césarienne en urgence</p> <p>Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée</p> <p>Présence de trois facteurs de risque faible ou plus.</p>
Risque faible	<p>Aucun facteur de risque</p> <p>Ou moins de trois facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > à 80 kg), varices, HTA - facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité > 4, prééclampsie, allaitement strict prolongé, hémorragie du post-partum,) - maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)

Le Tableau ci-dessous [53, 2, 104, 19] rapporte les traitements prophylactiques recommandés en fonction du risque. Les auteurs de ces recommandations insistent sur le fait que ces propositions sont fondées sur des niveaux de preuve faibles.

Tableau 6 : Indications et durées de traitement en fonction des situations cliniques et des niveaux de risque. [53, 2, 104, 19]

	Pendant la grossesse	Post-partum et après césarienne
Risque majeur	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement curatif par HNF au premier trimestre, puis par HBPM (ajusté selon le poids ou l'anti-Xa) au deuxième et troisième trimestre - Bas de contention 	<ul style="list-style-type: none"> - AVK pendant trois mois au minimum - Bas de contention
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement préventif à forte dose (énoxaparine 4000 UI/j ou daltéparine 5000 UI/j) ou à dose intermédiaire (énoxaparine 4000 UI ×2/j ou daltéparine 5000 UI ×2/j) au troisième trimestre, voire tout au long de la grossesse - Si SAPL ajouter aspirine (75-100 mg/j) - Bas de contention 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement préventif à forte dose (énoxaparine 4000 UI/j ou daltéparine 5000 UI/j) pendant 6-8 semaines (*) (*) : sous surveillance rapprochée (clinique, et écho-Doppler veineux en cas de doute). La surveillance des D-dimères n'est pas indiquée (4). - Bas de contention
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse - Bas de contention 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement préventif par HBPM à dose forte (énoxaparine 4000 UI/j ou daltéparine 5000 UI/j) pendant 6-8 semaines - La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : énoxaparine 2000 UI/j ou daltéparine 2500 UI/j pendant 7-14 jours) - Bas de contention
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum mais bas de contention

Concernant les antithrombotiques, pour la césarienne programmée sans facteur de risque ou avec un facteur de risque faible associé, la SFAR ne recommande pas l'utilisation d'un traitement anticoagulant systématique ⁽⁷⁵⁾.

De plus, une thérapeutique préventive hypocoagulante n'est pas dénuée de risques (hématomes, thrombopénies, hémorragies) et la balance bénéfico-risque doit être prise en compte.

Parmi les anticoagulants prescrits, les HBPM arrivent largement en tête, environ 90 % contre 0 à 7 % (variable en fonction des facteurs de risque de l'obésité à la maladie thrombogène sous-jacente) pour l'HNF. A efficacité équivalente, les HBPM sont d'une plus grande sécurité et simplicité d'emploi. Cela semble expliquer pourquoi l'HNF est très peu utilisée et ne devrait plus être utilisée en prévention.

L'énoxaparine, utilisée par 80 % des professionnels, et plus récemment, la daltéparine, bénéficient d'une levée de restriction [2].

Dans le Texte des recommandations de L'ANAES du (mars 2003), le chapitre du traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse maternelle : posologies et modalités de surveillance rapporte que :

Les HNF peuvent être utilisées tout au long de la grossesse et du post-partum. En prophylaxie, elles sont injectées 2 fois par jour, à dose fixe (5000 UI SC toutes les 12 heures) sans surveillance de l'héparinémie anti-Xa, ou à dose adaptée à une surveillance de l'héparinémie anti-Xa comprise entre 0,1 et 0,2 U/ml. Quant à la surveillance des plaquettes, elle est recommandée selon les mêmes modalités que celles du traitement curatif.

En pratique, l'HNF a été remplacée par les HBPM (énoxaparine 4 000 UI anti-Xa/24 h ou daltéparine 5 000 UI anti-Xa/24 h, en 1 injection dans les 2 cas) pour 2 raisons essentielles : la facilité d'utilisation (rythme des injections, dose fixe, absence de surveillance de l'héparinémie anti-Xa sauf en cas de poids inhabituel ou

d'insuffisance rénale ou d'hémorragie) et les moindres risques. Par contre, la surveillance des plaquettes est recommandée selon les mêmes modalités que celles du traitement curatif.

Concernant la gestion de l'accouchement et surtout de l'anesthésie loco-régionale, il est recommandé d'interrompre le traitement 12 heures au moins avant l'entrée en travail [62].

L'héparinothérapie est reprise 6 heures après la délivrance, à doses curative ou préventive selon les cas [160, 19].

Antagonistes de la vitamine K:

L'utilisation des AVK chez la femme enceinte est actuellement limitée à des circonstances très particulières : la prophylaxie antithrombotique des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Il faut noter cependant qu'aux États-Unis, les AVK sont proposés comme une alternative raisonnable aux héparines dans la prophylaxie de la MTEV du post-partum [62].

Les autres traitements tels que les corticoïdes ou les immunoglobulines ne sont plus actuellement recommandés en dehors de protocoles de recherche [19].

5- Prévention du syndrome postphlébitique :

Le syndrome post thrombotique est un problème significatif que les obstétriciens ne rencontrent pas fréquemment, car ces patientes se présentent habituellement au dermatologue ou au chirurgien vasculaire. Bergqvist et al [91] trouvent que plus de 21% des femmes avec thrombophlébites profondes traitées lors de grossesse nécessitent l'utilisation des bas de contention et 6% auront un ulcère veineux dans une durée moyenne de 10 ans. Par ailleurs, des données historiques montrent que les cas d'ulcères veineux suite aux thrombophlébites profondes non traitées atteignent 19-28 % au bout d'une durée située entre 6 à 31 ans [91]. D'où l'intérêt d'une prévention par les bas de contention.

6- Education sanitaire de la patiente : [62]

ü Sur la MTEV, la patiente doit être informée :

- qu'il s'agit d'une pathologie grave avec risque d'EP, voire de décès ;
- que la TVP comporte un risque d'évolution vers l'insuffisance veineuse, et de troubles trophiques cutanés.
- que la marche pendant la grossesse et le lever précoce après l'accouchement jouent un rôle très important dans la prévention des accidents thromboemboliques
- que la contention veineuse constitue une méthode de prévention de première intention dont le rôle important joué ne doit jamais être omis, cela afin d'éviter le problème d'observance.

ü Sur le traitement et le bilan à effectuer, la patiente doit être informée :

- de la nature et des effets indésirables maternels et fœtaux du (des) traitement(s) qui doi(ven)t être entrepris ;
- des examens, entre autres biologiques, préconisés, ainsi que de leurs résultats. Lorsque le bilan comprend des examens génétiques, le recueil du consentement écrit de la patiente, doit être impérativement effectué par le prescripteur.

CONCLUSION

Le post-partum recouvre théoriquement la période qui s'étend de la fin de l'accouchement jusqu'aux premières règles après la grossesse (en moyenne 6 semaines).

Pendant la grossesse il y a une augmentation de la masse sanguine et une stase veineuse. L'hypercoagulabilité physiologique dure pendant 15 jours après l'accouchement, ce qui fait du postpartum une période à haut risque thromboembolique.

La survenue de phlébite lors de la grossesse ou dans la période du post-partum est un événement peu fréquent mais qui peut devenir grave, et mettre en jeu le pronostic fonctionnel et/ou vital.

Cette pathologie impose, d'une part, un diagnostic précoce, actuellement possible grâce au développement de l'échographie – Doppler, et d'autre part une éventuelle recherche d'un terrain de thrombophilie, qu'elle soit acquise ou constitutionnelle. Cette recherche a une importance particulière dans l'indication du traitement anticoagulant prophylactique au cours des grossesses ultérieures, d'autant plus que la maladie thromboembolique veineuse soit connue par ses récurrences.

L'embolie pulmonaire constitue la complication la plus grave et la plus redoutable.

L'héparine représente le traitement curatif et préventif de choix. Les héparines de bas poids moléculaires, compte tenu de leurs nombreux avantages, sont préférées.

La connaissance des facteurs de risque de cette pathologie est fondamentale de la part du praticien et de la patiente afin de la prévenir et rendre par conséquent la grossesse et la naissance des événements heureux pour le couple et pour toute la famille.

RESUMES

RESUME

La thrombophlébite du membre inférieur en postpartum constitue un problème majeur en obstétrique, c'est un événement peu fréquent mais qui peut devenir grave, et mettre en jeu le pronostic fonctionnel voire même vital. Notre but est d'une part d'exposer les facteurs de risque de cette pathologie afin de la prévenir, et d'autre part, en faire un diagnostic précoce et intervenir avant le stade de complications.

Dans notre travail, nous proposons une étude rétrospective à propos de 11 patientes qui ont présenté une thrombophlébite du membre inférieur sur une période de 10 ans (de Janvier 2007 à Décembre 2016) de l'ensemble des admissions du service de Gynécologie obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

L'âge moyen était de 36 ans avec des extrêmes allant de 32 à 42 ans, avec 73% âgées de plus de 35 ans. Toutes les patientes étaient obèses. 55% des patientes étaient multipares. 90% des patientes n'avaient pas d'antécédents personnels de maladie veineuse thromboembolique. 70% des femmes utilisaient la contraception oestroprogestative. 64 % des thrombophlébites se sont manifestées entre J4 et J30 du postpartum. L'atteinte du membre inférieur gauche était prédominante. L'intensité de la douleur variait d'une patiente à l'autre, la rougeur était manifeste chez 8 patientes, la dilatation veineuse n'était visible que chez 4 femmes et l'œdème était constant chez toutes les patientes. L'échographie Doppler a été réalisée chez toutes les patientes et a objectivé la thrombose veineuse. Le traitement a toujours été médical à base d'héparine par voie sous-cutanée, doses adaptées aux contrôles biologiques réguliers. L'évolution sous traitement était favorable chez 8 patientes, tandis que chez d'autres, une femme a fait une embolie pulmonaire et deux autres une extension de leur thrombose, il n'y a pas eu de cas de décès.

SUMMARY

The thrombophlebitis of the lower limbs in postpartum is a real problem in obstetrics. It is an uncommon event but can become serious, and put the prognosis into play. Our aim was to identify the risk factors of this disease to prevent it, to learn how to make an early diagnosis and intervene before the complication stage.

We propose a retrospective study carried out over a period of ten years (from January 2007 to December 2016) on eleven the patients who were admitted with the diagnosis of thrombophlebitis in Postpartum on the department of obstetrics and gynecology, in the military hospital Moulay Ismail of Meknes.

The average age of the patients was 36 years (32 to 42 years) .73% over 35 years old. All the patients were obese. 55% were multiparous.90% of patients had no antecedent of thrombophlebitis.70%of patients were using oral contraception. 64 % of phlebitis occurred between the fourth and the thirtieth day in postpartum. Involvement of the lower left limb was predominant. The intensity of the pain varied from patient to another, redness was seen on 8 patients, venous dilatation on 4, and the edema was found on all the patients. Doppler Ultrasound was performed in all patients and objectified thrombosis. The treatment was always medical and based on subcutaneously injections of low molecular weight Heparin; doses were adjusted to regular biologic controls..The evolution under anticoagulant therapy was favorable for 8 patients, while one patient had a pulmonary embolism, and two others an extension of thrombosis, there were no deaths.

مطنى

إنتهاب الأوردلة الخثرية على مستوى الأظرف اللس فلي بعلاوض بعدي بومشلكلاس يا
ضمن أموهليلتول يديعت بومرض نالوا واخطيو افني فسللو قنكو نيه يهديا اظري يض أكهلق فذا
التعريف على امل خطورهذا الموض من جملنا مع ظهوره وعلى ضلوروقية امبتشخينم بكو
والتدخل بل محلقة قديت

من خلا هذه الأطوذة، نعرض اسة تحول إحدى عشووالا لتهاب الأوردلة الخثرية على
مستوى الأظرف اللس فلي بعلاوض لعلاوي سجاتقس مأموظل نسولالاول ينفلي مستش في العسكوي
مولاييم اعيلهمك نلس خلال عشوونول (مين ذاي 2007 إلج ذو 2016)

بلغ متوسطالسن 36 سنة محلد ينهم 32 و أظرفاهما 42 سنة، 73 مع % كثومن
35 سنة كلال نسكها تتعدا ذيللنا نة. 55% م يكن حملهن الأول. 90 % نت بدونوا بق
لهذا الموض. 70% ننتستعمل بومبنا مع ادمل. 64% من ادمال الموض ية ظهورته بلين
ل بعدة ثلاثين مابعللوض طبيا بالظهاة ل يسوي ننتس انقببالألكما نمتخلفة، لمول
الأظرفا ان موجود الديو 8 مويضا لتوسع الأورنك لني ذيا الديو 4 الال، نة فالأظرفا بي
ك ان موجود الديو كلال مويضا. الفصنخطيط لطي نو بلونم لجمي بعلمو يضا كديتأ ظهور
النخثواخل الأوردة. العالنج لانمبالأويوة اعتمد على يبل و لين ذلالورلنجز يناليم نخض
عن طويقالدين تحتالجل بوع لقعال تحسالإختب والبتيلو لوجايلماتظمة التطور تحت
العلاجالأويالعضض لالندثركليجنابيا الديو 8 الديو، نما حلكنسلسويانر نوي لديو
حالة وتمد ليلجلاة لني التين، لمتسجل أي الوة فاة.

ANNEXES

Fiche d'exploitation :

- N° d'entrée :.....
- Nom et prénom de la patiente :.....
- Age :.....
- Origine :.....
- Niveau intellectuel :.....
- Profession de la patiente :.....
- Niveau socio-économique :.....
- ATCDS :
 - ü Personnels :
 - Médicaux :
 - TBK :.....
 - Obésité :.....
 - HTA :.....
 - Diabète :.....
 - Cardiopathie, varices :.....
 - Phlébite, thrombose, embolie :.....
 - Maladie de système LED Mdie de Behçet :.....
 - Hémopathie Polyglobulie, déficit en protéine C :.....
 - Néphropathie, insuffisance respiratoire :.....
 - Infection aigue, sépticémie :.....
 - Immobilisation prolongée :.....
 - Chirurgicaux :
 - Habitudes toxiques :.....
 - ü Familiaux :
 - HTA :.....
 - Diabète :.....
 - Obésité :.....
 - Maladies de système :.....
 - Dyslipidémie :.....
 - Phlébite :.....
 - ü Gynéco-obstetricaux :
 - Age des ménarches :.....
 - Age du début de l'activité sexuelle :.....
 - Gestité :.....
 - Parité :.....
 - Fausse couche spontanée :.....

- Interruption volontaire de grossesse :.....
- Type de contraception :.....
- Le déroulement de la grossesse :
 - Echo de datation :.....
 - Grossesse gémellaire :.....
 - Pré-éclampsie :.....
 - Diabète gestationnel :.....
 - Macrosomie :.....
 - Hydramnios :.....
 - Retard de croissance intra-utérin :.....
- Les complications au cours de la grossesse :
 - Anémie :.....
 - Pyélonéphrite :.....
 - MAP :.....
 - RPM :.....
 - Chorioamniotite :.....
 - MFIU :.....
 - Instabilité de la TA :.....
 - Poussée de lupus :.....
 - Fracture et immobilisation :.....
- Les complications maternelles :
 - Hémorragie de la délivrance :.....
 - Infection :.....
- Traitement anticoagulant prophylactique :
 - Indications :.....
 - Observance :.....
- Issue de la grossesse :
 - voie d'accouchement :.....
 - Date d'accouchement :.....
- Nouveau-né :
 - Poids :.....
 - Infection néonatale :.....
 - Complications respiratoires :.....
 - Mort postpartum. :.....

- Moment de découverte de la phlébite :
 - Postpartum immédiat :.....
 - Postpartum moyen terme :.....
 - Postpartum long terme :.....
- Etude clinique :
 - ü L'interrogatoire :
 - Mode d'installation :.....
 - Le siège :.....
 - Intensité de la douleur :.....
 - Caractère de la douleur :.....
 - ü Examen clinique
 - Inspection :.....
 - Palpation :.....
 - Examen des pouls et des axes veineux :....
 - Examen général : Température=TA=Pouls= IMC=.....
 - Examen pleuropulmonaire :
dyspnée...hémoptysie...d'épanchement...
 - Examen cardiovasculaire :.....
 - Examen gynécologique :
Inspection :.... Spéculum.... TV combiné au palpé abdominal
...
- Examens biologiques :
 - NFS :..... -VS :..... -CRP :.... -FR :... -Bilan d'hémostase :....
- Echo-Doppler veineux :
 - Territoire :.....
 - Localisation :.....
- Traitement donné :..... sa durée :.....
- Surveillance :.....
- Evolution :.....
- Allaitement :.....
- Type de contraception à la sortie :.....

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Brendan Craig Dickson. Venous Thrombosis: On the History of Virchow's Triad. Toronto Medical Journal volume 81, number 3, May 2004
- [2]. C. CHAULEUR, C. VIEIRA, P. SEFFERT Enquête sur la prévention de la maladie thromboembolique maternelle après la publication des Recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2008 Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 23-34.
- [3]. LEVY. G. Rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle : 1995 - 2001.
- [4]. Anatomie humaine fedecardio Anatomie des-artères-et-des-veines
- [5]. InformationHospitaliere/ thrombose veineuse profonde ; anatomie des veines des membres inférieurs 2000
- [6]. Précis d'anatomie - 11e édition : Anatomie des membres - Ostéologie du thorax et du bassin - Anatomie de la tête et du cou
- [7] Ahmed Mellal, Système veineux azygos, Application pratique de l'anatomie humaine - Tome 1 - Viscères du tronc, Editions Publibook Université, p.52-53
- [8] Neil R. Borley, Robert H. Whitaker, Chapitre 1 - Artères, Anatomie: Angéiologie - Nerfs crâniens et nerfs rachidiens - Organigrammes généraux - Rappels osseux, articulaires et musculaires, De Boeck, 2003, p.66-67
- [9] Partap VA, Rosenbloom M. Residents' corner. Answer to case of the month #70. Ovarian vein thrombosis. Can Assoc Radiol J. 2000 Feb;51(1):39-41.
- [10] Kamina P, Chansigaud JP. Functional anatomy of the pelvic veins in women Phlebologie. JulOct;42(3):363-79; discussion 380-4.
- [11] Virmani V, Kaza R, Sadaf A, Fasih N, Fraser-Hill M. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging of ovarian vein thrombosis in obstetrical and nonobstetrical patients. Can Assoc Radiol J. 2012 May;63(2):109-18. epub 2010 Sep 27.
- [12]. FRANOISE BALEDENT . Physiologie de l'hémostase ,Biologiste, Hôpital de Saint-Denis, 93205, France.

- [13] C. Boyer-Neumann Hémostasie et grossesse. 2011 Elsevier Masson. 5-043-A-10.
- [14] Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153—68.
- [15] Fitzgerald DJ, Mayo G, Catella F, Entman SS, Fitzgerald GA. Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platelets. *Am J Obstet Gynecol* ;157:325-30.
- [16] Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006;95:401-13.
- [17] MASSIMO FRANCHINI . Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006; 95: 401-13
- [18] BREMME KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 153-68.
- [19] MINETTI. A, HABERSTICH. R, FEUGEAS. O, LANGER. B. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. *EMC Gynécologie/Obstétrique* Elsevier Masson 5-044-E-10 2007
- [20] BONNAR J, et al. Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br Med J* 1969; 3: 387-9.
- [21] CERNECA F, et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 31-6.
- [22] Stirling Y, et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 176-82.
- [23] CLARKE P, BRENNAND J, CONKIE JA et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thrombosis & Haemostasis* 1998; 79: 1166-1170.
- [24] DALAKER K, PRYDZ H. The coagulation factor VII in pregnancy. *Br J Haematol* 1984; 56: 233-41.

- [25] HELLGREN M, BLOMBACH M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12: 141-54.
- [26] DONOHOE S, et al. Fluctuations in levels of antiphospholipid antibodies and increased coagulation activation markers in normal and heparin-treated antiphospholipid syndrome pregnancies. *Lupus* 2002; 11:11-20.
- [27] BELLER FK, EBERT C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 13:177-97.
- [28] PHILLIPS . LL, et al. Changes in factor XI (plasma thromboplastin antecedent) levels during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* ; 116: 1114-6
- [29] CONDIE RG. A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 636-9.
- [30] PERSSON. BL, et al. Transamidating enzymes in maternal plasma and placenta in human pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *J Dev Physiol* 1980; 2: 37-46.
- [31] McCALL. MD, RAMSAY. J.E , TAIT. R.C, WALKER .I.D , McCALL . F, CONKIE . J. A , CARTY. M. J, GREER I.A . Superficial vein thrombosis : Incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects. *Thromb Hemost* 1998;79 :741-2.
- [32] FAUGHT V, et al. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 147-50.
- [33] FERNANDEZ JA, et al. Functional and immunologic protein S in normal pregnant women and in full-term newborns. *Thromb Haemost* 1989; 61: 474-8.
- [34] ECN ITEM #224 édition 2017 du référentiel du collège des enseignants de Pneumologie ; Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde Prescription et surveillance des antithrombotiques.

- [35] VERSPYCK E , V. LE CAM- DUCHEZ, J.-Y. BORG, L. MARPEAU (Rouen)
Thrombophilies et grossesse CNGOF – MISES À JOUR EN GYN.- OBST. – XXIII –
1999
- [36] BERTINA RM et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with
resistance to activated protein C. *Nature*, 1994; 369: 64-7.
- [37] PRICE . DT, RIDKER. PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembo
lic disease : a clinical perspective. *Ann Int Med*, 1997; Suppl 127: 895-903.
- [38] Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, EisenbergPR, Milet ich JP.
Mutation in the gene coding for coagulat ion factor V and the risk of
myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy
men. *N Engl J Med*, 1995; 332: 912-7.
- [39] Rosendaal FR, Ko ste r T, Va n d e r-broucke JP, Reitsma PH. High risk of
thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood*, 1995; 85:
1504-8.
- [40] Vandebroucke JP, Koster T, Briet E, Re itsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR.
Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are
carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*; 344: 1453-7.
- [41]ARRUDA VR, ANNICHINO –BIZZACCHI JM, GONCLAVE S MS, COSTA FF. Prevalence
of the pro thrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and
arterial disease. *Thromb Haemost* , 1997; 78: 1430-3.
- [42]POORT. SR, ROSENDAAL. FR, REITSMA . PH, BERTINA. RM. A common genet
icvariation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated
with e levated plasma pro thrombin levels and an increase in venous
thrombosis. *Blood*, 1996; 88: 3698-703.
- [43]LAILA F. ZAHED , RONI F. RAYES , RAMI A. MAHFOUZ , ALI T. TAHER, HUDA H.
MAAROUFF, ANWAR H. NASSAR. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin
and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse
pregnancy outcomes in Lebanon. *American Journal of Obstetrics and
Gynecology* (2006) 195, 1114-8.

- [44] IRANI-HAKIME N, TAMIM H, KREIDY R, ALMAWI WY. The prevalence factor V R506Q mutation-Leiden among apparently healthy Lebanese. *Am J Hematol* 2000;65:45-9.
- [45] Taher A, Khalil I, Abou-Merhi R, Shamseddine A, Bazarbachi A. High prevalence of prothrombin G20210A mutation among patients with deep venous thrombosis in Lebanon. *Thromb Haemost* 2003;89:945-6.
- [46] HEIJER MD, KOSTER T, BLOM HJ, BOS GMJ, VANDENBROUKE JP, ROSENDAL FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1996; 334: 759-62.
- [47] MALINOW. MR, NIETO. FJ, KRUGER. WD, DUELL. PB, HESS. DL, GLUCKMAN. RA, BLOCK. PC. The effects of folic acid acid supplementat ion on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(6): 11 5 7 - 11 6 2 .
- [48] BATES S, GINSBERG J.S. Thrombosis in pregnancy. *Current Opinion in hematology* 1997 ; 4 :335-343.
- [49] CLARK AL, BRANCH DW, SILVER RM, et al. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome : Outcomes with intraveinuous immunoglobulin therapy. *Obstet Gynecol* 1999 ; 93 : 437
- [50] HEILMANN L, SCHNEIDER D.M, GEORG - FREIDRICH VON TEMPELHOFF. Antithrombotic therapy in high - risq pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000 ;13,5.
- [51] Priollet P, Brossel, Aiach M, Cormier J.M , Tournaire M. Thrombose veineuse et grossesse. *Rev Prat(Paris)*;38(28) :2073-7.
- [52] McCOLL . MD, WALKER. ID, GREER. IA. Risk factors for venous Thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:227-32.
- [53] BENHAMOU D, MIGNON A, AYA G, BRICHANT J. F, BONNIN M, CHAULEUR C, DERUELLE P, DUCLOY A.S, EDELMAN P, RIGOUZZO A, RIU B. Maladie thromboembolique périopératoire et obstétricale. *Pathologie gynécologique et obstétricale*. Elsevier SAS. 2005 ; 911-920.

- [54] LEVINE .JS, et al. The antiphospholipid syndrome. *Engl J Med* 2002; 346: 752–63.
- [55] C. CHAULEUR, C. VIEIRA, P. SEFFERT Enquête sur la prévention de la maladie thromboembolique maternelle après la publication des Recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2008 Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 23–34.
- [56] LEVY. G. Rapport français du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle : 1995 – 2001.
- [57] Why mothers die 2000–2002. The confidential enquiries into maternal deaths in the Unites Kingdom. RCOG press London.
- [58] C. CHAULEUR, SARA QUENET, M.N VARLET, P. SEFFERT, S. LAPORTE, H. DECOUSUS, P. MISMETTI Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: A prospective cohort of 2736 women. University Hospital, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France 2007
- [59] MARTINELLI. I, DE STEFANO.V, TAIOLI .E, PACIARONI. K, ROSSI. E,MANNUCCI .PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791—5 .
- [60] Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium : a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynaecol Surv* 1999;54:265-71.
- [61] PARENT F . Embolie pulmonaire et grossesse. *Rev Mal Respir*, 1999, 16 , 1035-1043.
- [62] ANAES. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires (mars 2003). Texte des recommandations. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:876-85.
- [63] DARGAUD Y , RUGERI L , NINET J , NEGRIER C , TRZECIAK M.C Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis 13 May 2005

- [64] LINDQVIST. P, DAHLBACH. B, MARSAL.K. Thrombotic risk during pregnancy : a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94:595–9.
- [65] BENHAMOU D, MIGNON A, AYA G, BRICHANT J. F, BONNIN M, CHAULEUR C, DERUELLE P, DUCLOY A.S, EDELMAN P, RIGOUZZO A, RIU B. Maladie thromboembolique périopératoire et obstétricale. *Pathologie gynécologique et obstétricale*. Elsevier SAS. 2005 ; 911–920.
- [66] MINETTI. A, HABERSTICH. R, FEUGEAS. O, LANGER. B. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. *EMC Gynécologie/Obstétrique* Elsevier Masson 5-044-E-10 2007 .
- [67] ELDOR A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:104—11.
- [68] GINSBERG JS, GREER I, HIRSH J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001 ; 119 : 122S—31S.
- [69] Righini M , Bounameaux H Le diagnostic de thrombose veineuse profonde et d'embolie Pulmonaire pendant la grossesse , *Revue Médicale Suisse* No 4
- [70] GREER IA. Thrombosis in pregnancy : Maternal and fetal issues. *Lancet* 1999 ;353 : 1258-65.
- [71] DOYLE NM, MONGA M. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:319-44.
- [72] Clinical Excellence. Scottish Executive Health Department and Department of Health, Social Services and Public Safety : Northern Ireland, Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-1999. London : TSO; 2001.
- [73] ANDERSON FA, WHEELER HB, GOLDBERG RJ, HOSMER DW, PATWARDHAN NA, JOVANOVIC B, et Al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.

- [74] ANAES. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires (mars 2003). Texte des recommandations. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:876-85.
- [75] JEAN-CHRISTOPHE GRIS, ISABELLE QUERE, MICHEL DAUZAT, PIERRE MARES, Analyse critique du risque thromboembolique associé à la grossesse *Sang Thrombose Vaisseaux* 2001 ; 13 :1-44-9
- [76] DANILLENKO –DIXON DR, HEIT JA, SILVERSTEIN MD, YAWN BP, PETERSON TM, LOHSE CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-10.
- [77] LINDQVIST. P, DAHLBACH. B, MARSAL.K. Thrombotic risk during pregnancy : a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94:595-9.
- [78] KOVACEVICH GJ, GAICH SA, LAVIN JP, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatments for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 1089-92.
- [79] CARR MH, TOWERS CV, EASTENSON AR, PIRCON RA, IRIYE BK, ADASHEK JA. Prolonged bed rest during pregnancy: does the risk of deep vein thrombosis warrant the use of routine heparin prophylaxis ? *J Matern Fetal Med* 1997;6:264-7.
- [80] Toglia M.R ,Weg J.G. Venous thromboembolism during pregnancy . *Obstet and Gynecol Surv(US)*1996 ;335,2 :108-14
- [81] LINDQVIST. P, KUBLIKAS. M, DAHLBACH . B. Individual risk assessment of thrombosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:412-6.
- [82] GREER IA. Special case of venous thromboembolism in pregnancy. In : JE Tooke, GDO Lowe (eds). *A textbook of Vascular Medicine* 1996:538-61.
- [83] BERGQVIST A, BERGQVIST D, HALLBOOK T . Acute deep vein thrombosis (DVT) after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979 ; 58 : 473-6.

- [84] Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RDT. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108:56-60.
- [85] BELAFREJ L., AGOUMI N., BAYAHIA R. *Médecine du Maghreb* 1995 n°49 Les thromboses vasculaires au cours du lupus érythémateux aigu disséminé.
- [86] Z.Khammar, R.Berrady, L.Lamchacti, S.Rabhi,T.HArzy, W.Bono *Medecine interne rhumatologie CHU Hassan II FES ; 2008 la thrombose veineuse profonde au cours de la maladie de Behçet à propos de 27 cas.*
- [87] ECN ITEM #224 édition 2017 du référentiel du collège des enseignants de Pneumologie ; Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde Prescription et surveillance des anti-thrombotiques.
- [88] GREER IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:261-78.
- [89] PANELLA .M,ROCCHI.M,ANDEREOZZI.G, MARTINI. R,CARAGLIANO. L ,DILEO. L,LONGHOTANO . A,GAROZZO.G. Thrombophlebitis and varicosis syndrome in pregnancy.*Clin.Exp.Obst.Gyn.*1997 ;1 :33-5
- [90]JOHN A. HEIT; CATIE E. KOBBERVIG; ANDRA H. JAMES ; TANYA M. PETTERSON ; KENT R. BAILEY; *Annals of Internal Medicine Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study . Ann Intern Med.* 2005;143:697-706.
- [91] BERGQVIST D, BERGQVIST A, LINDHAGEN A et al. Long term outcome of patients with venous thromboembolism during pregnancy. In : IA Greer, AGG Turpie, CD Forbes (eds). *Haemostasis and thrombosis in Obstetrics and Gynaecology* 1992;349-59
- [92] JACQUES NINET. Le risque de maladie thrombo- embolique veineuse maternelle Synthèse - définition des groupes à risque. *Masson, 2003 ; 154 : 5-6 - 301 - 309*

- [93] PARENT F . Embolie pulmonaire et grossesse. Rev Mal Respir, 1999, 16, 1035-1043.
- [94] CLAGETT GP, REISCH JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. Ann Surg 1988;208:227-40.
- [95] COLLINS R, SCRIMGEOUR A, YUSUF S, PETO R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis in perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med 1988;318:1162-73.
- [96] KEARON C. Epidemiology of venous thromboembolism. Semin Vasc Med 2001;1:7-25.
- [97] Rudigoz RC, Arnaud MF, Dargent D, Magnin P. Le risque thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum. J Gynecol Obst Biol Reprod 1981;10:155-61.
- [98] KODAMA H, FUKUDAJ, KARUBE H, et al. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1996; 66:417-424.
- [99] GREER IA, MD, FRCP (Glas), FRCPE, FRCP, FRCOG Venous Thromboembolism and Anticoagulant Therapy in Pregnancy GENDER MEDICINE/VoL. 2, SUPPLEMENT A, 2005.
- [100] MICHAEL PILLNY, WILHELM SANDMANN, BERND LUTHER, BARBARA TH. MULLER, BORIS TUTSCHEK, ANDREA GERHARDT, RAINER B. ZOTZ . Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: Indications for and results of thrombectomy. J Vasc Surg 2003;37:528-32.
- [101] MOSELEY. P, KERNSTEIN. M. Pregnancy and thrombophlebitis. Surg Gynecol Obstet 1980;150:593-9.
- [102] Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. Semin Perinatol 1990;14:103-18.
- [103] Rutherford S, Montoro M, McGhee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review. Am J Obstet Gynecol 1991;164(suppl):286.

- [104] RPC. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale 2005 Société française d'anesthésie et de réanimation
- [105] ELDOR A . Unexplored territories in the nonsurgical patient: a look at pregnancy. *Semin Haematol*, 2001; 32 (suppl 5): 39-48.
- [106] ELDOR A . Thrombophilia and its treatment in pregnancy. *J Thromb Thrombolys*, 2001; 12: 23-30.
- [107] Gherman R.B., Goodwin T.M., Leung B. Incidence, clinical characteristics and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999 ; 94 : 730-4.
- [108] Le Gal G., Prins A.M., Righinin M., et al. Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnostic of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women ; a retrospective hospital-based study . *Thromb Res* 2006 ; 12.
- [109] MINETTI. A, HABERSTICH. R, FEUGEAS. O, LANGER. B. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. *EMC Gynécologie/Obstétrique Elsevier Masson* 5-044-E-10 2007.
- [110] Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005 ; 15 : 1234-40.
- [111] MICHAEL PILLNY, WILHELM SANDMANN, BERND LUTHER, BARBARA TH. MULLER, BORIS TUTSCHEK, ANDREA GERHARDT, RAINER B. ZOTZ . Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: Indications for and results of thrombectomy. *J Vasc Surg* 2003;37:528-32.
- [112] COSTANTINI M, BOSSONE E, RENNA R, STICCHI G, LICCI E, DE FABRISIO G, et al. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism : results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J* 2004;5:214-6.
- [113] MERLI. G. Diagnostic assessment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med* 2005;118(suppl8A):3S-12S.

- [114] No authors listed. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* ; 47(suppl2):II1-II108.
- [115] Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
- [116] Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-66.
- [117] NIJKENTER. M, GELEIJNS. J, DE ROOS. A, MEINDERS. AE, HUISMAN. MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost* 2004;2:1857-8.
- [118] MULLINS. MD, BECKER .DM, HAGSPIEL . KD, PHILBRICH. JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:293-8.
- [119] GREER IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:261-78.
- [120] KAHN SR. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev* 2002; 16: 155-65.
- [121] BAUDIN .G, PELLERIN. O, BRUGUIERE. E, KANDOUNAKIS .Y, NOVELLI. L, SAPOVAL.M. Maladie post phlébitique et traitement endovasculaire. Service d'Imagerie Cardio-Vasculaire, CHU Hôpital Européen Georges Pompidou, Université René-Descartes.
- [122] Büller H.R., Agnelli G. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004 ; 126 : 401S-428S.
- [123] Bates S.M., Hirsh J., Ginsberg J.S.. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004 ; 126 : 627S-644S.

- [124] AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS : Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 401-28 .
- [125] BATES SM, GINSBERG JS. Treatment of deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2004; 351: 268-77.
- [126] BULLER HR, DAVIDSON BL, DECOUSUS H, GALLUS A, GENT M, PIOVELLA F et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2004; 140: 867-73.
- [127] Trujillo-Santos J., Perea-Milla E., Jimenez-Puente A., et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism : findings from the Riete registry. Chest 2005 ; 127 : 1631-6.
- [128] PILLNY. M, SANDMANN. W, LUTHER . B, MULLER. BT, TUTSCHEK. B, GERHARDT.A, et al. Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery : indications for and results of thrombectomy. J Vasc Surg 2003;37:528-32.
- [129] JAY MENON ,G HAMILTON. Deep venous thrombosis © 2004 The Medicine Publishing Company Ltd.300/302 .
- [130] Schleich.J .M Thromboses veineuses profondes. Département de cardiologie et maladies vasculaires CHU de Rennes, 35033 Rennes Cedex , 1998 .
- [131] ECN ITEM #224 édition 2017 ; Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde Prescription et surveillance des antithrombotiques.
- [132] Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L., et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparins for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intern Med 1999 ; 130 : 800-9.
- [133] Dolovich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D., et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparins in the treatment of venous thromboembolism : examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 181-8.

- [134] Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse : prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. *Ann Méd interne* 2003 ; 154 : 422-30.
- [135] Van der heijden J.F., Hutten B.A., Büller H.R., et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparins for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Review* 2001 ; Issue 3.
- [136] Ginsberg J.S., Hirsh J., Julian J., et al. Prevention and treatment of postphlebitis syndrome : results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2105-9.
- [137] Ginsberg J.S. Routine stocking therapy after deep venous thrombosis : a clinical dilemma. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 314-5.
- [138] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance Avril 2014
- [139] ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. Études et Résultats n° 398, mai 2005 et Série Étude et Recherche n° 110, septembre 2011.
- [140] EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007
- [141] GINSBERG JS, HIRSH J, TURNER C, et al. Risk to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost.* 1989;61:197-203.
- [142] Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: asystematic review. *Thromb Haemost.* 1998;81: 668-672.
- [143] Shannon M. Bates and Jeffrey S. Ginsberg How we manage venous thromboembolism during pregnancy. (*Blood.* 2002;100:3470-3478).
- [144] HAREBERG J, SCHNEIDER D, HEILMANN L,WOLF H. Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993;23:314-20.

- [145] DIMITRIKAKIS C, PAPAGEORGIU P, PAPAGIORGIU I, ANTZAKLIS A, SARAKELOU N, MICHALAS S. Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin Enoxoparin. *Haemostasis* 2000;30:243-8.
- [146] HALL JG, PAULI RM, WILSON KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
- [147] GINSBERG JS, HIRSH J, RAINBOW AJ, COATES G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-96.
- [148] LEPERQ.J, CONARD.J,BOREL-DERLON A,DARMON.JY,BOUDIGNAT.O,FRANCOUAL.C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxoparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1134-40.
- [149] Sorensen HT, Johnsen SP, Larsen H, Pedersen L, Nielsen GL, Moller M. Birth outcomes in pregnant women treated with lowmolecular-weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:655-9.
- [150] Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;45:17-21.
- [151] ITURBE -ALESSIO I, DEL CARMEN FONESCA M, MUTCHINIK O, SANTOS MA, ZAJARIAS A, SALAZAR E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;315:1390-3.
- [152] Sadler L, McCowan L, White H, Stewart A, Bracken M, North R. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *BJOG* 2000;107:245-53.
- [153] NASSAR. AH, HOBEIKA. EM, ABDESSAMAD . HM, TAHER. A, KHALIL .AM,USTA. IM. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1009-13.
- [154] Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven- Boere LM, Smrkovsky M, et al. Coumarins during pregnancy: longterm effects on growth and development of school- age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-13.

- [155] BAUDO F, CAIMI TM, REDAELLI R, NOSARI AM, MAURI M, LEONARDI G, ET AL .
Emergency treatment with recombinant tissue plasminogen activator of pulmonary embolism in a pregnant woman with antithrombin III deficiency . Am J Obstet Gynecol 1990;163:1274-5.
- [156] HALL C, YOUNG C, SUTTON GC, CAMBELL S. Treatment of acute massive pulmonary embolism with streptokinase during labor and delivery. BMJ 1972;4:647-9.
- [157] BAUDIN .G, PELLERIN. O, BRUGUIERE. E, KANDOUNAKIS .Y, NOVELLI. L, SAPOVAL.M. Maladie post phlébitique et traitement endovasculaire. Service d'Imagerie Cardio-Vasculaire, CHU Hôpital Européen Georges Pompidou, Université René-Descartes.
- [158] Clark S.L., Porter T.F., West F.G.. Coumarin derivatives and breast feeding. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 938-40.
- [159] HIRSH J, DALEN J, GUYATT G. The sixth (2000) ACCP Guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis (review). American College of Chest Physicians. Chest 2001;119 (suppl1) :1S-2S.
- [160] GINSBERG JS, BRILL -EDWARDS P, BURROWS RF, BONA R, PRANDONI P, BULLER HR, et al. DVT during pregnancy: Leg and trimester of presentation. Thromb Haemost 1992;67:519-20
- [161] Diagram showing the venous anatomy of the lower limb. References: Maggisano R, et al; The Venous System - Discussion paper; 2004
- [162] Anatomie du retro-péritoine ; branches collatérales de la VCI Université Paul Sabatier Laboratoire d'Anatomie - Faculté de Médecine Toulouse-Purpan
- [163] Antonia Pérez-Martin, Jean Pierre Laroche, Iris Schuster-Beck, Isabelle Quéré ; Université Montpellier 1 UFR de médecine -Nîmes Liberté de la lumière vasculaire.
- [164] Claude Francechsi Hopital Saint Joseph Paris ; Branches des Veines iliaques.
- [165] Journée des Techniques vasculaires Lyon Décembre 2012 varices pelviennes et des membres inférieurs ; Schéma des veines ovariennes droite et gauche.