



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+05210111 +01511111 +00000000  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 070/19

# LES THROMBOSES VASCULAIRES INHABITUELLES (A propos de 33 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/04/2019

PAR

Mlle. BENSALD Chaymae

Née le 12 Novembre 1993 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thrombose vasculaire inhabituelle – Maladie de Behçet – Thrombophilie  
Hyperhomocystéinémie – SAPL – Facteur V de Leiden – RCH – Syndrome myéloprolifératif  
Néoplasies – Anticoagulants

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED..... Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M. ZINEBI ALI..... Professeur agrégé de Médecine interne	RAPPORTEUR
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur de Médecine interne	JUGES
M. KECHNA HICHAM..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. EDDOU HICHAM..... Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	
M. BOULAHRI TARIK..... Professeur assistant de Neurologie	MEMBRE ASSOCIE

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des Tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des Figures</b> .....	<b>11</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>Chapitre 1 : partie théorique</b> .....	<b>17</b>
<b>I. Physiopathologies et facteurs de risqué</b> .....	<b>18</b>
1. Rappel physiologique.....	18
1.1. Physiologie de l'hémostase primaire .....	19
1.2. Physiologie de la coagulation.....	22
1.3. La fibrinolyse.....	27
2. Physiopathologie .....	29
2.1. Rhéologie et thrombose.....	30
2.2. Activation du système d'hémostase et thrombose .....	30
2.3. Rôle de la paroi vasculaire dans la thrombose .....	32
3. Facteurs de risqué .....	35
<b>II. Diagnostique positif</b> .....	<b>39</b>
1. Clinique.....	39
1.1. Thromboses veineuses .....	39
1.1.1. TDD : TVP du MI (unilatérale).....	39
1.1.2. Localisations inhabituelles.....	40
a. Thrombophlébite cérébrale .....	41
b. Thromboses veineuses abdominals .....	41
c. Thromboses veineuses pelviennes.....	49
d. OVCR.....	49
e. TVP du membre supérieur.....	51
f. TVP du MI bilatéral.....	53

1.2. Thromboses artérielles .....	54
1.2.1. Principales localisations .....	54
1.2.2. Localisations inhabituelles.....	55
a. Occlusion de l'ACR et de ses branches .....	55
b. Thrombose de l'artère radiale .....	57
c. Thrombose de l'artère temporale au cours de la maladie d'Horton	59
2. Paraclinique .....	62
2.1. Biologie .....	62
2.1.1. D-dimères .....	62
2.1.2. TQ-TP.....	65
2.2. Imagerie .....	66
2.2.1. Echographie.....	66
2.2.2. Echo doppler.....	70
2.2.3. Angioscanner / TDM .....	73
2.2.4. AngioIRM .....	76
3. Scores diagnostiques des thromboses vasculaires .....	78
3.1. Score de Wells .....	78
3.2. Score de Kahn .....	82
3.3. Score de Primary care .....	82
3.4. Score de Constans .....	83
3.5. Score de Gagne .....	85
3.6. Score de Kleinjan.....	85
III. Diagnostique étiologique.....	86
1. Thromboses veineuses.....	86
1.1. Facteurs étiologiques transitoires de la MVTE.....	87
1.2. Facteurs étiologiques permanents de la MVTE.....	88

1.3. Etiologies spécifiques des thromboses veineuses à siège particulier.	105
2. Thromboses artérielles.....	110
2.1. Les thrombophilies.....	110
2.2. Accès artériels fémoraux percutanés.....	116
2.3. Maladie de Horton.....	117
2.4. Autres causes.....	120
IV. Traitement.....	121
1. Objectif du traitement.....	121
2. Moyens.....	121
2.1. Les anticoagulants.....	121
2.1.1. Les héparines.....	122
2.1.2. Les AVK.....	126
2.1.3. Les NAOD.....	134
2.2. Traitement à action directe : endovasculaire, chirurgicale.....	139
3. Traitement étiologique : exemples.....	140
3.1. Maladie de Behçet.....	140
3.2. SAPL.....	142
3.3. Hyperhomocystéinémie par carence en Vit B12.....	142
3.4. Maladie de Horton.....	143
Chapitre 2 : Etude de cas pratiques.....	145
<b>I. Matériels et methods.....</b>	<b>146</b>
1. Cadre et types d'étude.....	146
2. Objectifs.....	146
3. Population étudiée.....	146
4. Recueil des données.....	146
<b>II. Résultats.....</b>	<b>150</b>

---

1. Données épidémiologiques .....	150
2. Données cliniques.....	152
3. Données paraclinique.....	168
4. Diagnostic étiologique retenu .....	172
5. Traitement et évolution .....	175
<b>III. Discussion.....</b>	<b>183</b>
1. Données épidémiologiques .....	183
2. Thromboses veineuses.....	184
3. Thromboses artérielles.....	234
4. Thrombose intracaradiaque .....	242
<b>Conclusion .....</b>	<b>246</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>248</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>257</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: anticoagulant
aCL	: anticorps anticardiolipine
ACR	: artère centrale de la rétine
ADP	: adénosine diphosphate
AIT	: accident ischémique transitoire
AOD	: anticoagulants oraux directs
aPL	: anticorps antiphospholipides
ARM	: angiographie par résonance magnétique
AT	: antithrombine
ATV	: accident thrombotique veineux
AVC	: accident vasculaire cérébrale
AVK	: antivitamine K
BAV	: baisse de l'acuité visuelle
BOM	: biopsie ostéo médullaire
CCP	: concentré de complexe prothrombinique
CD	: cluster de différenciation
CD40L	: ligand du CD40
CF	: cryofibrinogénémie
CIVD	: coagulation intravasculaire disséminée
CMV	: cytomégalovirus
ED	: échodoppler
EH	: encéphalopathie hépatique
EP	: embolie pulmonaire
EPCR	: endothelial cell protein C receptor
F3P	: facteur 3 plaquettaire
FDR	: facteur de risque
FW	: facteur de Willebrand
HBPM	: héparine bas poids moléculaire
HMG	: hépatomégalie
HNF	: héparine non fractionnée
HP	: hémostase primaire

http	: hypertension portale
ICAM 1	: intercellular adhesion molecule 1
IDM	: infarctus du myocarde
IL	: interleukine
INR	: international normalized ratio
IRM	: imagerie par résonance magnétique
Jak 2	: Janus kinase 2
LES/D	: lupus érythémateux systémique/ disséminé
MB	: maladie de Behçet
MC	: maladie de crohn
MCP	: chemo attractant protein 1
MI/MID/MID	: membre inférieur/droit/gauche
MICI	: maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MS	: membre supérieur
MTE/MTEV	: maladie thromboembolique/maladie thromboembolique veineuse
NACO	: nouveaux anticoagulants oraux
NF.KB	: nuclear factor kappa B
OVCR	: occlusion de la veine centrale de la rétine
PAF	: facteur d'activation plaquettaire
PAI	: inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène
PC	: protéine C
PCa	: protéine C activée
PDF	: produits de dégradation du fibrinogène
PF4	: platelet factor4
PGI2	: prostaglandine I2
PPR	: pseudo polyarthrite rhizomélique
PQ	: plaquette
PR	: phénomène de Raynaud
PS	: protéine S
RANTES	: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RCH	: rectocolite hémorragique
r-PCa	: résistance à la protéine C



---

RR	: risque relatif
SAPL	: syndrome des antiphospholipides
SBC	: syndrome de Budd chiari
SMG	: splénomégalie
SMP	: syndrome myéloprolifératifs
TC	: thrombophlébite cérébrale
TCA	: temps de céphaline activateur
TE	: thrombocytémie essentielle
TP	: taux de prothrombine
TPA	: activateur tissulaire du plasminogène
TPM	: thrombose porto mésentérique
TQ	: temps de Quick
TVP	: thrombose veineuse profonde
TVP-EP	: thrombose veineuse profonde – embolie pulmonaire
TVPo	: thrombose veineuse portale
TVS	: thrombose veineuse superficielle
TXA	: thromboxane A <sub>2</sub> FT : facteur tissulaire
TXA <sub>2</sub>	: thromboxane A <sub>2</sub>
VCAM 1	: vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	:vascular endothelial growth factor
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
VPP	: valeur prédictif positif

## **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau 1 : Mécanismes physiopathologiques selon l' étiologie incriminée

Tableau 2 : Les niveaux de risques opératoire de la maladie thromboembolique

Tableau 3 : Symptôme et complication d'une thrombose artérielle selon la localisation de l'artère touchée par le caillot

Tableau 4 : Présomption clinique de la TVP selon le score de Wells

Tableau 5 : Score de Wells modifié

Tableau 6 : Score diagnostique de prédiction de TVP de Kahn

Tableau 7 : Score diagnostique de prédiction de TVP Primary care

Tableau 8 : Score de Constans et prévalence de la TVP du membre supérieur

Tableau 9 : Score diagnostique de prédiction de TVP en médecine de premier recours Gagne

Tableau 10 : Facteurs étiologiques transitoires (situations à risque) de la MVTE

Tableau 11 : Facteurs de risques étiologiques communs dans la thrombose veineuse portale avec ou sans cirrhose selon les directives EASL

Tableau 12 : Lien entre inflammation et thrombose au cours de la maladie d'Horton

Tableau 13 : Mode d'administration et propriétés pharmacocinétiques des héparines

Tableau 14 : Recommandation 2011 de l'Afssaps concernant les modalités de surveillance plaquettaire en fonction des situations cliniques

Tableau 15 : Valeurs des INR cibles selon les indications

Tableau 16 : Mesures correctrices recommandés en cas de surdosage asymptomatique en antivitamine K en fonction de l'INR cible

Tableau 17 : Caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs

Tableau 18 : Répartition des patients selon l'âge

Tableau 19 : Répartition des patients selon le sexe

Tableau 20 : Nombre et pourcentage des patients ayant ou non des antécédents par rapport au nombre totale des patients

Tableau 21 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose

Tableau 22 : Récapitulatif

Tableau 23 : Comparaison de l'âge du diagnostique selon les diféfférentes séries de la littérature

Tableau 24 : Comparaison du sexe selon les différentes séries de la littérature

Tableau 25 : Comparaison des différentes localisations des thromboses veineuses observées au cours de notre étude avec les différentes séries de la littérature

Tableau 26 : Comparaison des localisations inhabituelles des thromboses veineuses selon les différentes séries de la littérature

Tableau 27 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose veineuse du membre supérieur selon les différentes séries de la littérature

Tableau 28 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombophlébite cérébrale selon les différentes séries de la littérature

Tableau 29 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose portale selon les différentes séries de la littérature

Tableau 30 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose de la VCI selon les différentes séries de la littérature

Tableau 31 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose de la VCS selon les différentes séries de la littérature

Tableau 32 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une occlusion de la VCR selon les différentes séries de la littérature

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Schéma simplifié de l'hémostase

Figure 2 : Schéma simplifié représentant la cascade d'activation enzymatique au cours de la coagulation

Figure 3 : Examen en 2 points

Figure 4 : Stratégie diagnostique de TVP

Figure 5 : Stratégie diagnostique en cas de suspicion de TVP du MS

Figure 6 : Arbre décisionnel : PEC d'une HG grave sous AVK

Figure 7 : Répartition des patients selon l'âge

Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents

Figure 10 : Répartition des patients selon les antécédents

Figure 11 : Répartition des patients selon la durée des symptômes avant l'admission

Figure 12 : Répartition des patients selon la durée des symptômes avant l'admission

Figure 13 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose

Figure 14 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose

Figure 15 : Localisation de la thrombose selon le sexe

Figure 16 : Thrombose veineuse : répartition des patients selon la localisation de la thrombose

Figure 17 : Thrombose veineuse : localisation de la thrombose selon le sexe

Figure 18 : Thrombose artérielle : répartition des patients selon la localisation de la thrombose

Figure 19 : Thromboses artérielle : localisation de la thrombose selon le sexe

Figure 20 : Répartition des patients selon le mode de révélation de la thrombose au niveau des MI

Figure 21 : Répartition des patients selon le mode de révélation de la thrombose au niveau du MS

Figure 22 : Mode de révélation de la thrombose portale selon le cas

Figure 23 : Mode de révélation de la thrombose veineuse cérébrale

Figure 24 : Mode de révélation de la thrombose veineuse cérébrale selon le cas

Figure 25 : Mode de révélation de la thrombose de la VCS

Figure 26 : Différents signes révélant une thrombose de la carotide externe et de l'artère temporale

Figure 27 : Répartition des patients selon le résultat du bilan inflammatoire

Figure 28 : Répartition des patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique selon le résultat du bilan

Figure 29 : Répartition des patients selon l'étiologie de la thrombose

Figure 30 : Répartition des patients selon l'étiologie de la thrombose

Figure 31 : Nombre de patients ayant reçu une anticoagulation à visée curative

Figure 32 : Répartition des patients selon le type d'évolution

Figure 33 : Répartition des patients selon le type d'évolution

Figure 34 : IRM cérébrale en T2 en coupe axiale objectivant une thrombophlébite intéressant le sinus longitudinal supérieur et le sinus latéral droit

Figure 35 : Coupe d'Angio-IRM cérébrale objectivant une thrombophlébite intéressant le sinus longitudinal supérieur et le sinus latéral droit

Figure 36 : TDM abdominale en coupe axiale après injection du produit de contraste objectivant une thrombose distale de la veine porte

Figure 37 : Œdème du visage après la pose d'un cathéter veineux central

Figure 38 : TDM abdominale en coupe axiale sans injection du produit de contraste objectivant une thrombose de la VCS

Figure 39 : TDM abdominale en coupe axiale sans injection du produit de contraste objectivant une ischémie mésentérique aigue par occlusion du tronc coeliaque

Figure 40 : TDM abdominale en coupe axiale après injection du produit de contraste objectivant un infarctus massif de la rate par occlusion de l'artère splénique

Figure 41 : ETO : Tumeur intra auriculaire droite

# INTRODUCTION

Une **thrombose vasculaire** peut être définie comme étant la formation d'un caillot de fibrine ou thrombus dans un vaisseau sanguin : artère ou veine. On parle alors respectivement de **thrombose veineuse** (ou **phlébite**) et de **thrombose artérielle**.

Une thrombose artérielle se forme dans une des artères du corps et le thrombus ainsi formé peut arrêter la circulation du sang ou se détacher pour se loger dans une autre artère distale. Un blocage au niveau des artères du cœur (infarctus du myocarde) ou du cerveau (accident vasculaire cérébral [AVC]) sont des conséquences possibles d'une thrombose artérielle. La thrombose artérielle se révèle plus grave si l'artère en cause est la seule à irriguer une zone précise du corps.

La thrombose veineuse consiste en une obstruction veineuse partielle ou totale par un thrombus endoluminal dont la localisation est possible dans tout l'arbre veineux avec prédominance aux membres inférieurs. Dans un territoire donné, la localisation peut être une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une thrombose veineuse superficielle (TVS).(1) Sa mortalité est principalement liée à sa complication majeure (1 / 3 des cas) : l'embolie pulmonaire (EP).(2)

La thrombose est veineuse dans 80 % des cas et les **facteurs favorisant les thromboses ainsi que les symptômes présentés ne sont pas les mêmes lorsqu'il s'agit de thromboses veineuses ou artérielles.** (3)

Les thromboses vasculaires artérielles ou veineuses dites inhabituelles relèvent de l'étiologie atypique de ces dernières ou de la localisation, telles les thromboses de la veine porte et de ses branches, la thrombophlébite cérébrale, les veines du membre inférieur bilatérales ,l'artère splénique , l'artère ophtalmique et radiale ... Ces localisations sont parfois multiples chez une même personne par événements thrombotiques additifs, voire itératifs (simultanés ou successifs) ou par extension locorégionale.(3)

Les étiologies sont retrouvées dominées par des affections systémiques thrombogènes (maladie de Behçet, lupus systémique aigu en poussée, syndrome néphrotique, thrombophilie, néoplasies locorégionales (sein, ORL, apex poumon...), hémopathies (hyperviscosité, syndrome paranéoplasique et sécrétion de substances procoagulantes...) et enfin, processus infectieux (syndrome de Lemierre). (3)

Le diagnostic de thromboses vasculaires est un diagnostic parfois difficile qui doit prendre en compte les signes cliniques mais également le contexte clinique et la présence de facteurs de risques éventuellement réversibles. En fait, Ces dernières décennies, des stratégies diagnostiques ont été développées et validées et se basent essentiellement sur l'évaluation de la probabilité clinique, le dosage des D-dimères et l'échographie de compression veineuse. (4)

Le traitement repose sur l'héparinothérapie suivie par l'anticoagulation orale.

L'avènement des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) administrées par voie sous-cutanée a passablement facilité la prise en charge de ces patients, actuellement essentiellement traités de manière ambulatoire. L'arrivée encore plus récente des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) devrait contribuer à simplifier davantage la gestion de ces patients à condition que les limitations d'emploi soient respectées. (5)

La durée de traitement, dont le but est d'éviter la récurrence, est en fonction de la topographie et la cause de la thrombose. (5)

Ces vingt dernières années, les connaissances sur ces maladies se sont élargies, à la faveur d'articles scientifiques explorant les différentes composantes de ces pathologies, alors même que grâce aux examens d'imagerie modernes, les thromboses vasculaires pouvaient être mises en évidence de façon plus précoce, avant la survenue de complications. Cependant la littérature concernant ces sujets comporte assez peu d'études présentant un effectif important, suivi sur plusieurs



années, tandis que la réalisation d'études contrôlées n'apparaît pas réaliste du fait de la rareté et de l'hétérogénéité de ces maladies. Aussi il existe encore à l'heure actuelle de nombreuses incertitudes sur ces pathologies, que ce soit concernant leurs étiologies, leurs complications, leurs prise en charge thérapeutique et notamment l'usage des anticoagulants.

Dans ce travail nous proposons de faire le point sur les connaissances actuelles concernant les thromboses vasculaires inhabituelles à travers une revue exhaustive de la littérature et une étude rétrospective sur 3 ans portant sur 33 cas suivis pour thrombose vasculaire au service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès dont l'objectif est de décrire les différentes localisations possible des thromboses vasculaires inhabituelles, le profil étiologique ,thérapeutique et évolutif des patients et d'évaluer notamment l'intérêt d'un bilan exhaustif systématique dans le diagnostic étiologique.

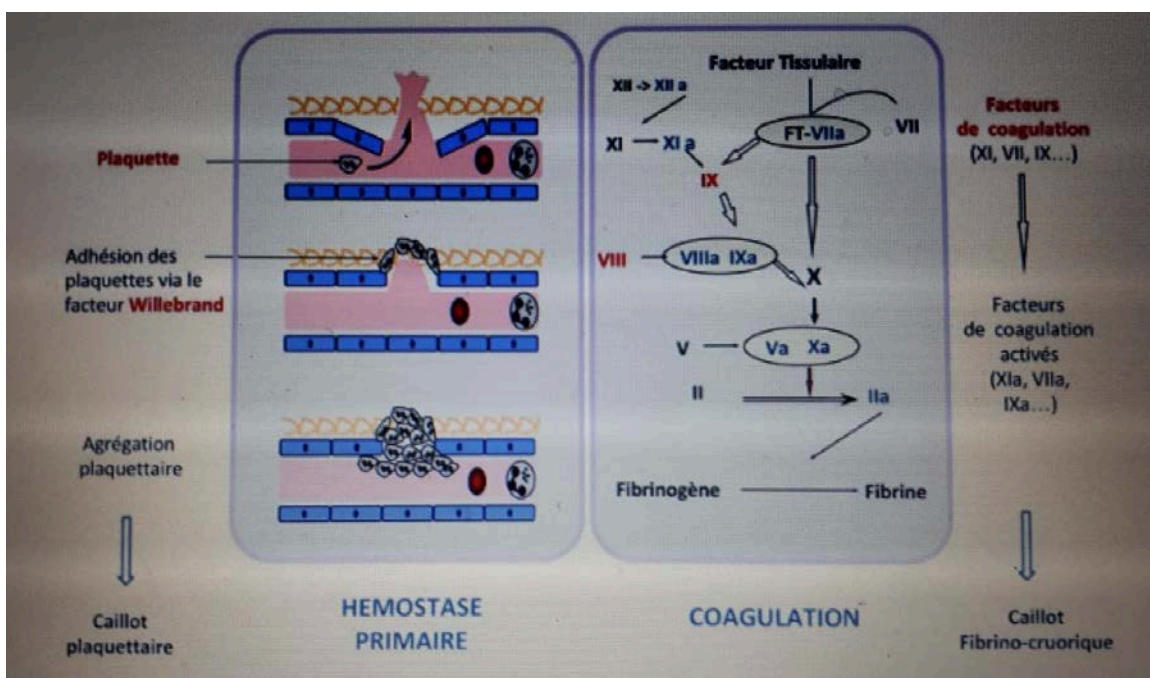
# CHAPITRE 1 :

# PARTIE THEORIQUE

## I. Physiopathologie et Facteurs de risques :

### 1. Rappel physiologique :

Le sang circule sous pression à l'état liquide dans le système vasculaire. En cas de blessure d'un vaisseau, pour arrêter l'hémorragie, les plaquettes obturent la brèche en venant y agréger. Cette première phase est l'HEMOSTASE PRIMAIRE (voir figure 1). Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable; il doit être consolidé. C'est le rôle de la COAGULATION qui transforme, après une cascade d'activations enzymatiques, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux (voir figure 1). La masse fibrino-plaquettaire qui a obturé la brèche sera résorbée les jours suivants par la troisième phase, la FIBRINOLYSE, après réparation de la paroi du vaisseau.(6)



**Figure 1 :** schéma simplifié de l'hémostasie. L'adhésion puis l'agrégation plaquettaire permettent la formation du premier caillot (thrombus blanc) qui sera consolidé par l'activation de la coagulation (caillot fibrino-cruorique).(7)

## 1.1. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE (HP)

Etudier la physiologie de l'HP, c'est envisager les différents mécanismes mis en oeuvre pour l'arrêt d'une hémorragie provoquée par la section de vaisseaux de petit calibre (capillaires, veinules, artérioles).(6)

### 1.1.1. LES FACTEURS DE L'HP :

L'HP fait intervenir l'endothélium et le sous-endothélium du vaisseau, les plaquettes et des facteurs plasmatiques: le facteur Willebrand et le fibrinogène. (6)

#### a. LA PAROI VASCULAIRE (ENDOTHELIUM + SOUS-ENDOTHELIUM) :

✓ **L'ENDOTHELIUM** est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux. Ces cellules synthétisent plusieurs composés vers le courant circulatoire:

- le facteur Willebrand
- la prostacycline (ou PGI<sub>2</sub>) et du monoxyde d'azote (NO), puissants agents anti-agrégants
- l'activateur tissulaire du plasminogène (rôle dans la fibrinolyse).  
L'endothélium normal est une surface thromborésistante, c'est-à-dire qui prévient toute activation plaquettaire.(6)

✓ **Le SOUS-ENDOTHELIUM** est constitué par du collagène, des microfibrilles, de la fibronectine, de l'élastine, une membrane basale. Le sous-endothélium est une surface thrombogène, c'est-à-dire qui entraîne l'activation plaquettaire.(6)

#### b. LES PLAQUETTES (PQ) :

Les PQ sont produites dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes. Dans le sang, les plaquettes sont au nombre de 150 000 à 400000/mm<sup>3</sup>. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours. La PQ est une cellule anucléée, ayant une forme de disque à l'état de repos. Cette cellule est délimitée par une membrane plasmique composée de glycoprotéines et de phospholipides. Dans le cytoplasme, on retrouve des

granules denses et des granules alpha . Ces granules contiennent des composés importants qui interviennent dans la phase d'agrégation plaquettaire. (6)

**c. LE FACTEUR WILLEBRAND (FW) :**

C'est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par la cellule endothéliale et nécessaire à l'adhésion des PQ aux fibrilles sous-endothéliales. Le FW qui s'est lié au sous-endothélium fixe les PQ au niveau d'un site spécifique membranaire: la glycoprotéine Ib. Dans le sang circulant, il est étroitement associé au facteur VIII coagulant auquel il sert de protéine porteuse. De ce fait, le déficit en FW (maladie de WILLEBRAND) s'accompagne d'un déficit en facteur VIII d'intensité variable. On note une augmentation du FW chaque fois qu'il y a stress, exercice physique intense, au cours de la grossesse (synthèse par le placenta), dans les états de détérioration vasculaire, après perfusion intra-veineuse lente de la Desmopressine Acétate :MINIRIN®. (6)

**d. LE FIBRINOGENE :**

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie. Il joue un rôle très important dans la coagulation mais c'est aussi le cofacteur de l'agrégation plaquettaire.(6)

**1.1.2. MISE EN JEU DES DIFFERENTS PARAMETRES DE L'HP :**

Cette mise en jeu est rapide, elle aboutit à la formation d'un thrombus blanc de nature plaquettaire qui va colmater la brèche vasculaire. Les diverses phases sont les suivantes :

**a. RUPTURE DE LA CONTINUITÉ VASCULAIRE, EFFRACTION VASCULAIRE :**

Les pertes sanguines pendant les 30 premières secondes sont assez réduites pour augmenter quelque peu par la suite. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que, immédiatement après l'incision, survient une brève vasoconstriction qui est la conséquence d'une stimulation réflexe des muscles lisses des artérioles situées en amont. Elle favorise l'accumulation locale de substances hémostatiques. La

sérotonine et le thromboxane A2 (TXA2) libérés par les plaquettes activées, sont de puissants agents vasoconstricteurs. En même temps, il y a mise en contact de facteur tissulaire (facteur III tissulaire) qui provient de l'extérieur du vaisseau, avec les facteurs plasmatiques de la coagulation. C'est le point de départ de la coagulation qui aboutit à la formation précoce de thrombine. (6)

#### **b. ADHESIVITE PLAQUETTAIRE :**

Les PQ ne se fixent pas sur l'endothélium sain. Par incision du vaisseau, il y a rupture de la couche endothéliale exposant alors les structures sous-endothéliales auxquelles les PQ vont dès lors adhérer par deux réactions :

- adhésion directe des PQ aux fibres de collagène sous-endothéliales (minoritaire)
- adhésion des PQ à des structures sous-endothéliales induites par le facteur WILLEBRAND qui, lié au sousendothélium, fixe les PQ au niveau de la glycoprotéine membranaire Ib (majoritaire). (6)

#### **c. ACTIVATION PLAQUETTAIRE:**

Elle survient après l'adhésion. Il se produit :

- ✓ **des changements morphologiques** : les PQ fixées aux structures sous-endothéliales perdent rapidement leur structure discoïde. Elles s'étalent sur la paroi vasculaire. Cette déformabilité de la membrane plaquettaire rend possible l'agrégation plaquettaire car lorsque deux PQ activées entrent en contact, elles vont s'efforcer d'étendre au maximum cette surface de contact. (6)
- ✓ **une synthèse de thromboxane A2** : à partir des phospholipides plaquettaires qui entraîne quasi instantanément la libération du contenu des granules. Cette action n'est pas limitée à la PQ où il a été synthétisé mais s'étend également aux PQ circulantes. Le TXA2 est un puissant inducteur de

l'agrégation plaquettaire. L'acide Acétylsalicylique exerce un effet anti-agrégant plaquettaire en bloquant la synthèse des précurseurs du TXA<sub>2</sub>. (6)

- ✓ **une réaction de libération**, induite par le TXA<sub>2</sub>, durant laquelle est sécrétée le contenu des granules plaquettaires:
  - SEROTONINE et TXA<sub>2</sub>, substances vasoactives qui diminuent le diamètre des vaisseaux.
  - ADP et TXA<sub>2</sub> qui entraînent le recrutement in situ de plaquettes circulantes qui vont alors s'accoler aux premières : c'est la phase suivante d'agrégation. (6)
- ✓ **l'apparition d'une activité procoagulante** : la membrane d'une PQ en train de se contracter acquiert de nouvelles propriétés physico-chimiques favorisant la coagulation. Il y a exposition de phospholipides membranaires spécifiques auxquels les facteurs de coagulation peuvent se fixer. On appelle facteur 3 plaquettaire (F3P) cette fonction de catalyse de la coagulation propre aux PQ en contraction.(6)

#### **d. AGREGATION :**

L'agrégat plaquettaire va croître par apposition successive de nouvelles plaquettes. Au niveau de la membrane plaquettaire, le complexe glycoprotéiniq**ue** IIb/IIIa est indispensable. Grâce à ce site, le fibrinogène va se fixer sur la membrane pour former avec le Ca<sup>++</sup> des ponts interplaquettaires qui permettent la formation de l'agrégat. Il se forme finalement un gros amas plaquettaire, l'agrégat plaquettaire hémostatique, qui arrête en partie l'hémorragie mais qui doit être consolidé par le réseau de fibrine créé par la coagulation.(6)

#### **1.2. PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION :**

La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Cette conversion est la conséquence

d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation.(6)

### **1.2.1. LES FACTEURS DE LA COAGULATION – NOMENCLATURE :**

Les facteurs de la coagulation ont été découverts et décrits comme une activité biologique présente chez l'homme normal et absente au cours de maladies hémorragiques héréditaires. On leur a attribué un numéro en chiffre romain. On regroupe certains facteurs dans diverses classes, ce qui permet d'évoquer rapidement certains diagnostics : (6)

#### **a. FACTEURS SYNTHETISES PAR LE FOIE :**

La plupart des facteurs de la coagulation sont synthétisés par l'hépatocyte. En conséquence, chaque fois qu'il existera une insuffisance hépatocellulaire sévère, quelle qu'en soit la cause (cancer du foie, cirrhose, hépatite virale, hépatite toxique médicamenteuse) on observera une diminution globale, non sélective de l'activité de tous les facteurs de la coagulation.(6)

#### **b. FACTEURS SYNTHETISES EN PRESENCE DE VITAMINE K :**

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation: la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur Stuart (X), le facteur antihémophilique B (IX). La vitamine K contrôle également la synthèse des protéines C et S qui interviennent dans l'inhibition de la coagulation en inactivant les facteurs V et VIII. En cas de déficit en vitamine K (défaut d'apport alimentaire, ictère par rétention, absorption accidentelle de raticide, prise de médicaments anti-vitamine K, antibiothérapie prolongée qui stérilise la flore microbienne saprophyte intestinale qui synthétise habituellement de la vitamine K dans l'intestin, diarrhée profuse) le foie libère des facteurs de coagulation anormaux, qui ne se lient pas aux phospholipides et que l'on appelle les PIVKA (proteininduced by vitamine K absence). Ceci explique l'effet anticoagulant des médicaments anti-vitamine K.(6)



**c. FACTEURS CONSOMMÉS AU COURS DE LA COAGULATION :**

Un certain nombre de facteurs de la coagulation sont présents dans le plasma, mais absents du sérum après coagulation. Ce sont les facteurs consommés, qui sont au nombre de cinq:

- le fibrinogène (I)
- la prothrombine (II)
- l'accélélerine (V)
- le facteur antihémophilique A (VIII)
- le facteur stabilisant la fibrine (XIII)

Dans certaines circonstances pathologiques (hémolyse importante, traumatisme majeur, incident obstétrical, morsure de serpent, etc...), il peut survenir une activation anormale de la coagulation dans la circulation. C'est une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Le diagnostic sera évoqué devant la chute des seuls facteurs dits consommés et des plaquettes.(6)

**d. FACTEURS CONTACT :**

Il s'agit du facteur XII, de la prékallikréine et du kininogène de haut poids moléculaire. Le facteur XII participe à l'activation du plasminogène, le précurseur de la plasmine qui est l'enzyme de la fibrinolyse (voir fibrinolyse). Un déficit même important en facteur XII, en prékallikréine ou en kininogène n'entraîne jamais d'hémorragie malgré des tests de coagulation in vitro très perturbés (allongement du temps de céphaline-activateur ou TCA).(6)

**e. PHOSPHOLIPIDES ET CALCIUM :**

Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation. Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire. Au cours de l'activation plaquettaire, la membrane subit des modifications qui lui confèrent un pouvoir catalytique (FP3). La cellule endothéliale libère au cours des blessures et des lésions tissulaires, du facteur III tissulaire ou thromboplastine qui offre une surface

catalytique pour les réactions de coagulation. Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, exceptée celle du facteur contact (facteur XII). Il suffit donc de complexer le calcium du sang, par exemple par du citrate de sodium, pour le rendre incoagulable. Cette propriété est utilisée pour anticoaguler le sang destiné aux examens d'hémostase. (6)

**f. FIBRINOGENE ET FACTEUR STABILISANT LA FIBRINE :**

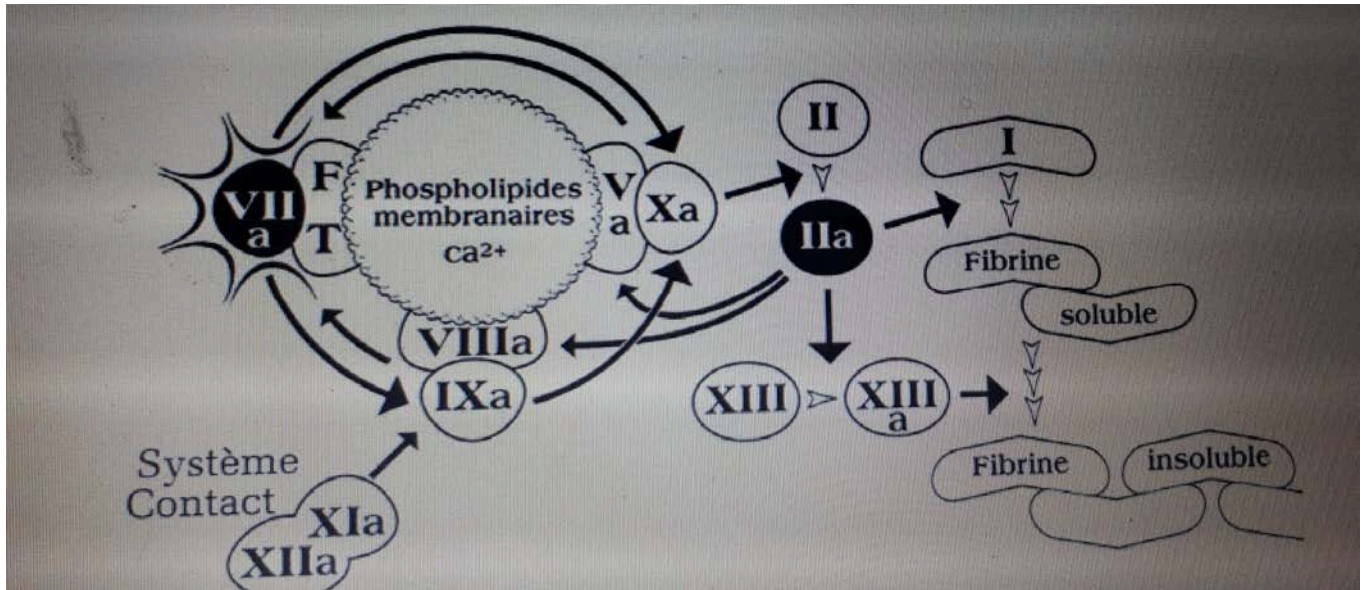
Le fibrinogène est synthétisé par l'hépatocyte. Son taux normal est compris entre 1,5 et 3,5 grammes/litre. Il augmente dans les états infectieux et inflammatoires. Il diminue dans les défauts de synthèse acquis (insuffisance hépatique) ou congénitaux (hypofibrinogénémie congénitale). Il est absent dans les afibrinogénémies congénitales. Le facteur stabilisant la fibrine (XIII) est activé par la thrombine en présence de calcium et crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.(6)

**1.2.2. MISE EN JEU DES FACTEURS DE LA COAGULATION :**

La physiologie de la coagulation fait appel, pour l'activation initiale, à l'interaction entre un composant cellulaire : le facteur tissulaire, et un composant plasmatique : le facteur VII. La liaison [facteur tissulaire–facteur VII] induit une activation du facteur VII.

Il s'en suit une chaîne de réaction, appelée cascade de la coagulation, selon le schéma simplifié ci dessous, qui aboutit à la formation de facteur X activé à partir de sa proenzyme, le facteur X. Le facteur X activé permet la transformation de la prothrombine en thrombine, enzyme clé de la coagulation. Elle a deux rôles essentiels : d'une part c'est elle qui permet la transformation de fibrinogène en fibrine préluant à la formation du caillot ; d'autre part la thrombine catalyse sa propre génération. Après l'apparition des premières traces de thrombine, se survient, à la surface plaquettaire, une production massive de thrombine qui active brutalement toute la coagulation et génère le caillot. Ce système d'activation en

chaîne qui pourrait être dangereux pour l'organisme est régulé par la présence d'inhibiteur.(8,9)



**Figure2** : schéma simplifié représentant la cascade d'activations enzymatiques au cours de la coagulation(6)

### 1.2.3. LE SYSTEME DE REGULATION DE LA COAGULATION :

#### a. NECESSITE D'UN SYSTEME DE REGULATION :

Les facteurs de la coagulation sont présents en excès dans le sang. Etant donné le caractère autocatalytique des réactions de coagulation, l'activation des facteurs se propagerait de proche en proche s'il n'existait des mécanismes régulateurs puissants.(6)

#### b. MECANISMES NON SPECIFIQUES :

La coagulation reste focalisée à la surface du thrombus blanc plaquettaire qui adhère à la paroi du vaisseau. L'excès en facteurs de coagulation activés est dispersé par le flux sanguin. Par ailleurs, la fibrine adsorbe la thrombine et l'inactive. (6)

#### c. L'ANTITHROMBINE ET L'ALPHA-2-MACROGLOBULINE :

L'antithrombine est l'inhibiteur fondamental de la coagulation. Son action s'exerce au niveau de la thrombine et de tous les enzymes activés de la coagulation. Un déficit même modéré en antithrombine constitue un facteur de risque de thrombose important. La vitesse d'inhibition par l'antithrombine des enzymes activés est considérablement accélérée par l'héparine: l'antithrombine est le cofacteur de l'héparine. L'alpha-2- macroglobuline quant à elle, supporte environ 30% du pouvoir anti-trombinique du plasma.(6)

#### **d. LE SYSTEME PROTEINE C – PROTEINE S – THROMBOMODULINE :**

La protéine C est un inhibiteur de la coagulation vitamine K dépendant. L'activation de la protéine C est assurée par la thrombine liée à la thrombomoduline enchassée dans l'endothélium. La protéine C activée détruit les facteurs Va et VIIIa en présence de son cofacteur, la protéine S également vitamine K dépendante. Il existe des déficits congénitaux en protéine C ou en protéine S, qui s'accompagnent en général d'accidents thromboemboliques récidivants.(6)

### **1.3. LA FIBRINOLYSE**

Cette dernière phase intervient après la coagulation pour éliminer le clou hémostatique formé de fibrine et d'une façon générale tous les dépôts fibrineux qui peuvent se former dans l'organisme quelle que soit leur localisation. (6)

#### **1.3.1. LES FACTEURS DE LA FIBRINOLYSE: PLASMINOGENE ET PLASMINE :**

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il est synthétisé par l'hépatocyte. La conversion du plasminogène en plasmine peut se faire grâce à de nombreux activateurs : (6)

##### **a. L'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA:**

C'est le principal activateur. Il est synthétisé et stocké par les cellules endothéliales des vaisseaux et libéré sous l'influence du stress, de l'exercice physique, de l'anoxie, de la stase, de l'acidose, de l'adrénaline. Il peut être synthétisé

par génie génétique (tPA recombinant ou rtPA) et utilisé comme médicament thrombolytique.(6)

**b. La pro-urokinase:**

Sa concentration plasmatique est faible. Elle est transformée en urokinase active sous l'action de la plasmine.(6)

**c. L'urokinase:**

Elle est synthétisée par le rein et éliminée dans les urines. On l'utilise en thérapeutique thrombolytique après obtention à partir d'urine humaine ou par culture de cellules rénales embryonnaires.(6)

**d. Le facteur XIIa et la kallikréine :**

Leur action est modeste par rapport aux autres activateurs.(6)

**e. La streptokinase :**

Est un activateur médicamenteux, obtenu à partir de cultures de streptocoques  $\beta$ hémolytiques. C'est une substance antigénique qui provoque l'apparition d'anticorps. (6)

**1.3.2. LES INHIBITEURS DE LA FIBRINOLYSE :**

Il existe également des inhibiteurs. Le principal est représenté par l'alpha-2-anti-plasmine qui est capable de neutraliser très rapidement la plasmine libre non fixée sur le caillot de fibrine. Le second inhibiteur, l'alpha-2- macroglobuline, est d'action plus modeste. Le PAI est un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il existe également des inhibiteurs médicamenteux, utilisés en cas d'hémorragie importante au cours des thrombolyse thérapeutiques: aprotinine, acide tranexamique, acide epsilon-amino-caproïque. (6)

**1.3.3. MISE EN JEU DES FACTEURS DE LA FIBRINOLYSE :**

La plasmine solubilise le caillot en réalisant de multiples scissions protéolytiques. Au cours de cette protéolyse apparaissent des produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères). La libération éventuelle de plasmine dans le

plasma est suivie de sa neutralisation immédiate par son principal inhibiteur naturel, l'alpha2- anti-plasmine. En cas de débordement de cet inhibiteur dans les fibrinolyse thérapeutiques ou les hyperfibrinolyse pathologiques, la plasmine libre peut dégrader le fibrinogène avec apparition de PDF (produits de dégradation du fibrinogène), le facteur V et le VIII.(6)

## 2-PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie des thromboses, peut être abordée à partir de trois composantes: les perturbations rhéologiques, l'activation du système d'hémostase et les atteintes de la paroi vasculaire. Les rôles respectifs de ces dysfonctionnements diffèrent selon qu'il s'agisse de thrombose veineuse ou artérielle. Ceci permet de mieux comprendre pourquoi les thromboses peuvent survenir dans certaines pathologies acquises ou congénitales.

Les Thromboses veineuses et artérielles diffèrent, tant par leur physiopathologie que par leurs conséquences. La physiopathologie de la thrombose artérielle repose principalement sur les interactions plaquettes-paroi vasculaire, avec un rôle majeur des lésions pariétales induites par l'athérome et le vieillissement vasculaire. Si ces mêmes éléments interviennent, partiellement, dans la thrombose veineuse, elle résulte essentiellement d'une hyperactivation au moins localisée de la coagulation. Les conséquences sont différentes aussi : ischémie d'aval pour les thromboses artérielles responsable d'infarctus myocardique, d'ischémie vasculaires cérébraux, ou d'ischémie des membres ; risque migratoire embolique immédiat et altération grave du réseau veineux des membres inférieurs pour les phlébites. Nous envisagerons, ici essentiellement, la physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse. Depuis la description par Virchow en 1856 des 3 déterminants majeurs de la thrombose veineuse, à savoir la stase, le facteur sérique

et la lésion pariétale, les concepts et connaissances ont beaucoup évolués. La thrombose veineuse est une maladie multifactorielle mais les trois approches évoquées ci-dessus restent réelles : rôle des phénomènes rhéologiques, implication du système d'hémostase et participation de la paroi vasculaire au développement de la thrombose. C'est au travers de ces trois composantes que sera envisagée la physiopathologie des thromboses veineuses.

### **2.1. Rhéologie et thrombose :**

L'écoulement du sang dans les vaisseaux est en flux laminaire. Deux types de perturbations peuvent favoriser l'apparition des thromboses : la stase et la rupture du flux laminaire. Il est connu depuis l'expérimentation animale que la stase, à elle seule, ne peut pas induire de thrombose. Par contre, elle constitue un facteur favorisant. La stase, ou du moins la réduction du flux peut être lié à une hyperviscosité sanguine. La viscosité sanguine est principalement influencée par l'hématocrite d'où le rôle favorisant des polyglobulies sur les thromboses. Une hyperviscosité plasmatique telle qu'elle est réalisée dans les gammopathies monoclonales ou les syndromes inflammatoires peut aussi augmenter la viscosité sanguine globale. La paroi peut aussi induire la stase : compression d'origine extra vasculaire, altération majeure de l'endothélium des grandes insuffisances veineuses.(10)

### **2.2. Activation du système d'hémostase et thrombose :** (figure 1)

L'hémostase physiologique est classiquement décomposée en 3 temps : L'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse : (7,8)

#### **2.2.1. L'hémostase primaire :**

Quatre acteurs principaux interviennent dans l'hémostase primaire, Chacun de ces acteurs peut à sa façon intervenir dans le processus de thrombose.(7,8)

a. **Les plaquettes** : sont un élément majeur dans la physiopathologie de la thrombose artérielle. Cependant le taux plaquettaire n'est pas un élément central dans le risque de thromboses, les grandes hyperplaquettozes de la thrombocytémie essentielle sont souvent associées à un risque hémorragique. Par contre le niveau d'activation basal des plaquettes est un élément clé, principalement dans la thrombose artérielle. Cet état de préactivation plaquettaire peut être induit par les altérations endothéliales. L'adhésion des plaquettes sur l'endothélium altéré est un élément essentiel dans l'apparition de la maladie artérielle.(7,8)

b. **La paroi vasculaire** : Les altérations endothéliales sont particulièrement en cause dans la maladie artérielle, plus que dans la thrombose veineuse. Néanmoins il existe un certain nombre d'illustration du rôle de la paroi veineuse dans la thrombose. Nous les reverrons dans le chapitre consacré au rôle des atteintes endothéliales dans la thrombose.(7,8)

c. **Le fibrinogène et le facteur Willebrand** : Les rôles respectifs du fibrinogène du facteur Willebrand dans la thrombose sont moins évidents. Il en existe cependant quelques illustrations: thromboses de certaines dysfibrinogénémies et des états inflammatoires pour le fibrinogène ; thromboses multiples survenant dans les anomalies du métabolisme du facteur Willebrand, telles qu'elles sont réalisées lors du purpura thrombotique thrombocytopénique où le déficit en ADAMTS 13 est responsable de la présence d'un facteur Willebrand immature très thrombogène. (7,8)

### 2.2.2. **La coagulation** :

L'activation de la coagulation est un évènement critique dans la thrombose. Elle peut être liée à une expression exagérée de facteur tissulaire à la surface des cellules, telles qu'elle est réalisée dans les états septicémiques et les inflammations



ou au contact des tumeurs, ou bien à l'expression d'une activité de type facteur tissulaire(11), simulant l'action du facteur tissulaire physiologique. Ce phénomène est observé dans les néoplasies et les leucémies. L'activation de la coagulation permet de n'obturer que la brèche vasculaire. Elle pourra entraîner une thrombose si les systèmes inhibiteurs sont en défaut et ne permettent pas d'empêcher l'activation de la coagulation au-delà de la brèche, soit in situ (thrombose), soit diffuse (CIVD). Il faut aussi noter, qu'il existe d'autres voies d'activations de la coagulation non facteur tissulaire-dépendante : activités procoagulantes tumorales agissant en différents points du système d'hémostase, mais aussi voie passant par le système contact, facteur XII-dépendante. On sait en effet depuis peu que le facteur XII, réputé inutile dans la coagulation in vivo puisque son déficit même complet ne s'accompagne pas de syndrome hémorragique, participe dans certaines circonstances à une voie d'activation de la coagulation menant à la thrombose(12). Un élément très particulier de la thrombose veineuse est le rôle favorisant que peut jouer l'altération des systèmes inhibiteurs : déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S, ou mutation congénitale responsable de gain d'activité : mutation V Leiden, mutation sur le gène du facteur II.(13)

### **2.2.3. la fibrinolyse :**

Il existe des exemples en pathologie d'altération du système fibrinolytique entraînant des thromboses, variants du fibrinogène résistant à la fibrinolyse et, dans une moindre mesure car la preuve mécanistique n'a pas été apportée, rôle favorisant d'une diminution de la fibrinolyse par excès d'inhibiteurs dans la maladie artérielle.

### **2.3. Rôle de la paroi vasculaire dans la thrombose :**

À l'état de repos, l'endothélium est antithrombotique : il s'oppose à l'activation plaquettaire par la production de prostacycline, et à l'activation de la coagulation par l'expression à la surface des cellules endothéliales de la

thrombomoduline, élément régulateur du système inhibiteur protéine C-protéine S. L'endothélium participe aussi à la régulation de la fibrinolyse puisqu'il est le lieu de synthèse exclusif de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et un des sites producteurs de son inhibiteur principal, le PAI1.

Toute altération de la fonction endothéliale peut donc favoriser les thromboses. Il existe des illustrations de ce phénomène en pathologie :

- lésion endothéliale : les lésions endothéliales interviennent en pathologie artérielle, favorisant l'adhésion plaquettaire, mais aussi en pathologie veineuse : thromboses sur cathéter, thromboses de certaines pathologies métaboliques et de maladies infectieuses, thromboses post-chirurgicales telles qu'elles se voient en chirurgie orthopédique ;
- dysfonctions endothéliales : à côté des thromboses favorisées par les abrasions endothéliales peuvent exister des thromboses liées à des dysfonctions endothéliales : l'endothélium ne peut plus réguler l'hémostase locale comme il le fait en physiologie, où il exprime selon les circonstances, un phénotype antithrombotique ou au contraire prothrombotique. On peut classer ici les thromboses de la maladie de Behçet, les phénomènes thrombotiques, des rejets de greffes et peut être aussi des thromboses survenant lors des maladies autoimmunes, lupus érythémateux disséminé associé ou non à un lupus anticoagulant.(14,15)

Dans le tableau ci-dessous nous résumons les mécanismes physiopathologiques prédominants selon l'étiologie incriminée:

**Tableau 1: Mécanismes physiopathologiques selon l'étiologie incriminée**

<b>Etiologies et facteurs déclenchants</b>	<b>Mécanismes physiopathologiques</b>
Maladies de système (lupus, Behçet)	Altération pariétale et hypercoagulabilité secondaire
Syndromes inflammatoires	Altération pariétale et hypercoagulabilité secondaire
Syndromes myéloprolifératifs	Altération pariétale, hypercoagulabilité secondaire (/hyperviscosité et thrombocytose)
Déficits en inhibiteur de coagulation, mutation du facteur II et V Leiden	Hypercoagulabilité primaire
SAPL	Hypercoagulabilité primaire
Cancer évolutif	hypercoagulabilité secondaire, inflammation, stase veineuse (/compression)
Maladies cardio-vasculaires	stase veineuse et hypercoagulabilité secondaire
Syndrome néphrotique	Hypercoagulabilité secondaire
Héparine, Œstrogènes, Chimiothérapie anticancéreuse	Hypercoagulabilité secondaire
La chirurgie	Hypercoagulabilité secondaire
Hypertriglycémie, diabète, et grossesse	Hypercoagulabilité secondaire, stase veineuse
Immobilisation, alitement, paralysie	la stase veineuse

### 3-Facteurs de risque :

Les thromboses vasculaires sont multifactorielles avec des interactions possibles entre des facteurs de risque (FDR) constitutionnels et acquis. La connaissance de ces FDR est l'un des éléments permettant d'aboutir à une probabilité clinique de la maladie et dans la décision de mise en place d'un traitement préventif.

- **Age** : L'âge est un FDR important dans la MTE. Plusieurs mécanismes sont proposés : limitation de la mobilité physique, stase sanguine accrue, comorbidité (cancer, inflammation chronique...), augmentation du taux du facteur VIII et du fibrinogène. L'âge supérieur à 40 ans est retenu dans la littérature.(16,17)
- **Antécédents thromboemboliques** : Un antécédent de Thrombose est un FDR indépendant de récurrence avec une incidence à 5 ans de 20% après un premier épisode. (18)
- **Chirurgie et traumatisme** : Les actes chirurgicaux et les traumatismes sévères favorisent la survenue de thrombose et l'alitement associé aggrave la stase sanguine. La chirurgie orthopédique et la neurochirurgie sont des situations particulièrement à risque. Les chirurgies gynécologique et urologique sont aussi thrombogènes avec 30% des cas de TVP proximales. Les conjonctions de l'atteinte endothéliale, de la complexité des lésions osseuses, de l'immobilisation, de l'acte chirurgical éventuel et du syndrome inflammatoire contribuent à générer une hypercoagulabilité importante et à engendrer un contexte à très haut risque thrombotique. (16)

Des niveaux de risque opératoire de la maladie thromboembolique ont été définis : le risque faible, modéré, élevé et très élevé. (voir tableau 2).

**Tableau 2 : Les niveaux de risque opératoire de la maladie thromboembolique(17)**

<b><u>Risque faible</u></b>	Chirurgie mineure non compliquée, age < 40 ans.
<b><u>Risque modere</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chirurgie majeure ou mineure, age 40–60 ans.</li> <li>– Chirurgie majeure, age &lt; 40 ans.</li> <li>– Chirurgie mineure+facteur de risque.</li> </ul>
<b><u>Risque élevé</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chirurgie majeure+age &gt;60 ans.</li> <li>– Chirurgie majeure+age 40–60 ans+Facteur de risque .</li> <li>– Infarctus du myocarde, contexte médical+facteur de risque.</li> </ul>
<b><u>Risque très élevé</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chirurgie majeure+age &gt;40 ans+antécédants de maladie thromboembolique ou cancer ou hypercoagulabilité.</li> <li>– Chirurgie orthopedique réglée des membres inférieurs, fracture du col fémoral, accidents vasculaire cérébral, polytraumatisme, lésions médullaires.</li> </ul>

- **Immobilisation prolongée** : L'hospitalisation en médecine le plus souvent pour insuffisance respiratoire aiguë, infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque, paralysie d'un membre inférieur secondaire à un accident vasculaire cérébral ischémique et sans traitement antithrombotique, infection, déshydratation sévère ou autres sont des facteurs indépendants de TVP(19) . La prévalence de TVP augmente également au cours des transports aériens de longue durée ( $\geq$  à 5 heures ou à 4500 kilomètres) (17). La stase veineuse secondaire à l'immobilisation en position assise semble le principal facteur responsable.
- **Grossesse et post-partum** : La grossesse représente un risque 5 fois plus important que chez les femmes du même âge et non enceintes(17). Plusieurs mécanismes concourent à cette augmentation du risque thrombotique : le ralentissement du flux sanguin, la diminution du tonus veineux, la gêne du retour veineux par l'utérus gravide et les modifications de l'hémostase générant un profil d'hypercoagulabilité. Ces perturbations se normalisent dans les 6 à 8 semaines après l'accouchement.  
Globalement, les 2/3 des épisodes thrombotiques surviennent au cours de la période du post-partum surtout s'il y a recours à une césarienne.(16)
- **Contraception orale et traitement hormonal substitutif** : La prise d'une contraception orale œstroprogestative multiplie par 2 à 6 le risque de TVP. La réduction de la teneur en éthinylestradiol (de 100 à 30  $\mu$ g) a réduit ce risque mais ne l'a pas supprimé.(16) Le traitement hormonal substitutif serait ainsi responsable d'une majoration du risque d'accident thrombotique veineux (ATV) de 2 à 3 avec une augmentation plus importante durant la première année du traitement.(18,20)
- **Obésité** : Responsable d'une mobilité réduite et associée à une réduction de l'activité fibrinolytique, pourrait ainsi majorer le risque de TVP

postopératoires. Une étude montre que chez les patients dont la circonférence au niveau de la taille est supérieure à 100 cm, le RR de maladie thromboembolique est de 3,92 par rapport à ceux dont la circonférence au niveau de la taille est inférieure à 100 cm.(16,21,22,23,24)

- **Cancers solides et hémopathies**
- **Tabagisme** : Les sujets tabagiques > 15 g (soit plus de 15 cigarettes par jour) ont un RR de survenue de MTE de 2,82 par rapport aux sujets non fumeurs.(20)
- **Anomalies de la coagulation** : (16,20,21,24)
  - Thrombophilie.
  - Déficit en antithrombine.
  - Déficit en protéine C et S.
  - Résistance à la protéine C activée.
  - Mutation du gène de la prothrombine.
  - Hyperhomocystéinémie.
  - Anticorps antiphospholipides.
  - Augmentation du facteur VIII.
  - Augmentation des facteurs IX, XI.
- **Thromboses veineuses iatrogènes ou médicamenteuses** : A côté des chimiothérapies toxiques pour l'endothélium, ou de la contraception œstroprogestative, responsable d'une hypercoagulabilité systémique, les anti-œstrogènes tels que le tamoxifène peuvent aussi majorer le risque de TVP. Il ne faut pas omettre les thrombopénies induites par l'héparine, caractérisées par l'apparition d'une diminution rapide de la numération plaquettaire et la survenue d'un accident thrombotique veineux extensif.(16,20,21)

## II. Diagnostic positif:

Le diagnostic repose d'une part sur l'examen clinique et d'autre part sur la nécessité d'une confirmation systématique par des examens complémentaires.

### 1-clinique :

#### 1.1. Thromboses veineuses:

Une thrombose veineuse se forme dans une des veines du corps. La plus commune s'appelle une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une thrombophlébite. Elle peut apparaître suite à un bris à l'intérieur de la veine, à un épaissement du sang, à une diminution de la vitesse de la circulation du sang ou encore spontanément. C'est aux jambes qu'on est le plus à risque de développer une TVP.

##### 1.1.1. TDD :Thrombose veineuse profonde du membre inferieur (unilaterale) :

Les signes cliniques de TVP ne sont pas fiables, entraînant autant de diagnostics par excès que par défaut. Leur performance peut être améliorée par la prise en compte simultanée de l'ensemble des signes cliniques, du terrain et d'un diagnostic différentiel au moins aussi probable.

La TVP est d'autant plus évoquée que les signes cliniques sont unilatéraux.

#### a. Signes locaux : (25,26)

- La douleur spontanée représente le premier signe d'appel, elle n'a pas de caractère spécifique et son intensité est variable ou provoquée par la dorsiflexion du pied, il s'agit du classique signe de Homans.
- L'oedème est fréquent, dur, ne prend pas le godet et doit être quantifié avec un mètre ruban en comparant les 2 membres. Il est significatif au mollet si la différence est de plus de 3cm.
- Une augmentation de la chaleur cutané : son caractère localisé est très évocateur d'une thrombose veineuse.



- La survenue d'une dilatation veineuse superficielle non variqueuse, bien que rare, est très évocatrice : l'hypertension veineuse superficielle secondaire à l'obstruction du réseau veineux profond par la thrombose, est responsable d'une dilatation du réseau veineux superficiel. La cyanose peut apparaître en position déclive en raison de la stase veineuse.

**b. Signes généraux : (25,26)**

- Une hyperthermie, une sensation d'angoisse, une accélération du rythme cardiaque sont fréquemment observées.

**c. N.B :**

- Il se peut que le thrombus logé dans la veine se détache et migre dans l'un des vaisseaux pulmonaire, causant ainsi une embolie pulmonaire qui peut se manifester par :
  - Une douleur thoracique
  - Une dyspnée
  - Des étourdissements
  - Une toux soudaine et sans cause
  - Une hémoptysie
- La première expression clinique d'une TVP peut être l'embolie pulmonaire.

**1.1.2. Localisations inhabituelles :**

Les thromboses veineuses sont le plus souvent situées au niveau des membres inférieurs. Bien que moins fréquentes, les thromboses veineuses des membres supérieurs, du cerveau, du petit bassin et de l'abdomen ne sont pas exceptionnelles. Ce sont des urgences dont le diagnostic et le traitement précoce améliorent le pronostic. Ces thromboses veineuses se manifestent par des signes locaux ou, plus rarement, par une embolie pulmonaire. Elles reconnaissent souvent une cause locale, une anomalie de la coagulation, un contexte septique.(27)

**a. Thrombophlébite cérébrale :**

La thrombose des veines cérébrales superficielles ou profondes est une urgence vitale ou fonctionnelle qui doit être fréquemment évoquée aux urgences en raison de sa présentation clinique variée et peu spécifique (28,29). Le mode d'installation peut être aigu (moins de 48 h) ou progressif sur quelques jours.

La céphalée (avec ou sans hypertension intracrânienne) est le symptôme le plus fréquent. Une céphalée brutale qui n'est pas en rapport avec une hémorragie méningée doit faire évoquer une thrombose veineuse cérébrale. Un déficit neurologique focal transitoire, régressif ou persistant, une crise comitiale, un trouble de la vigilance peuvent également se rencontrer en fonction de la topographie de la thrombose. Ces déficits sont évocateurs lorsqu'ils sont bilatéraux et alternes, mais cette présentation en rapport avec des formes évoluées est rare. (27)

N.B : Un contexte de postpartum, de néoplasie, de thrombophilie connue oriente le diagnostic. Celui-ci repose sur l'IRM faite en urgence, car la tomodensitométrie montre rarement la thrombose. Elle permet surtout d'écarter les autres affections pouvant donner un tableau clinique similaire. L'anticoagulation débutée précocement limite le risque d'évolution vers une hypertension intracrânienne ou vers une nécrose cérébrale et un déficit neurologique séquellaire. Outre les causes générales favorisant les thromboses, des causes locales telles qu'une tumeur, une malformation, une infection doivent être recherchées.(27)

**b. Thromboses veineuses abdominales :****✓ Thrombose des veines sus hépatiques :**

L'obstruction des veines sus hépatiques ou syndrome de Budd-chiari résulte de l'obstruction du drainage veineux hépatique, des veinules hépatiques jusqu'à la partie terminale de la veine cave inférieure, quelle que soit la cause de l'obstruction.

Par convention, on exclut la maladie veino-occlusive (ou syndrome d'obstruction sinusoidale) (30), bloc intrahépatique post-sinusoidal dont l'atteinte initiale porte sur la cellule endothéliale sinusoidale sans atteinte des veines hépatiques principales qui survient le plus souvent après l'exposition à des substances toxiques : alcaloïdes de la pyrrolizidine, chimiothérapies, azathioprine, irradiation hépatique.

On classifie le syndrome de Budd-Chiari en syndrome de Budd-Chiari primitif ou secondaire (31). Le syndrome de Budd-Chiari secondaire est défini par une obstruction endoluminale par du matériel d'origine extravasculaire (tumeur bénigne ou maligne, abcès, kyste parasitaire ou non) ou par une compression extrinsèque. La tumeur primitive est le plus souvent hépatique, rénale, surrénalienne (corticosurréalome), cardiaque (myxome), ou veineuse maligne (leiomyosarcome). Dans les autres situations (thrombose, sténose), le syndrome de Budd-Chiari est primitif.

Les manifestations cliniques sont très hétérogènes. Il n'y a pas de vrai parallélisme entre l'évolution clinique et l'histologie hépatique (degré de fibrose). Le plus souvent, les manifestations n'apparaissent que lorsque les mécanismes de compensation sont dépassés ou n'ont pas le temps de se mettre en place. Les complications du syndrome de Budd-Chiari sont probablement liées à la vitesse et à l'étendue de l'obstruction veineuse.

Dans les 2 études européennes récentes (32,33) : au diagnostic, l'ascite était présente dans 83 % des cas, une hépatomégalie dans 67 %, des douleurs abdominales dans 61 %, des varices œsophagiennes dans 58 % et une hémorragie digestive dans 5 %. Dans 15 % des cas, une thrombose porte est associée. Des nodules sont présents dans 60 % des cas, le plus souvent petits, multiples et hypervasculaires.

Certaines formes cliniques de syndrome de Budd-Chiari (SBC) méritent d'être détaillées :

- **Forme asymptomatique :**

Cette entité est caractérisée par l'absence d'ascite, d'hépatomégalie et de douleur abdominale. L'obstruction des veines hépatiques est découverte soit fortuitement par des examens d'imagerie faits pour une autre raison, soit à la suite de l'exploration de tests hépatiques anormaux. La perméabilité d'une des grosses veines hépatiques ou le développement de très grosses veines collatérales explique probablement l'absence de signe clinique chez ces patients. À l'interrogatoire, on peut retrouver des manifestations du syndrome phlébitique (douleurs de l'hypochondre droit, fièvre).

- **Syndrome de Budd–Chiari aigu :**

Cette entité est caractérisée par la constitution en quelques jours d'une insuffisance hépatique qui, parfois, peut être sévère, quelquefois fulminante ou subfulminante. Il existe une hépatomégalie, et des transaminases élevées supérieures à 5 fois la normale. Il n'y a pas de dysmorphie hépatique. Une ascite et une insuffisance rénale sont très fréquentes .(34,35). Cette entité est très rare et correspond vraisemblablement une obstruction simultanée des 3 veines sus-hépatiques en l'absence de maladie hépatique sous-jacente. Le pronostic dépend de l'évolution de la phase aiguë, et après 6 mois d'évolution, son pronostic est identique à la forme chronique.(36,37)

- **Forme chronique:**

Cette entité est caractérisée par une dysmorphie hépatique caractéristique, un réseau veineux collatéral typique, des transaminases inférieures à 5 fois la normale et souvent bénins mais le diagnostic différentiel avec un carcinome hépato-cellulaire (l'apparition progressive d'une ascite. Les complications sont essentiellement liées à l'ascite qui peut soit dans un premier temps répondre aux diurétiques, soit être réfractaire d'emblée. Une insuffisance rénale est présente dans la moitié des cas.

L'insuffisance hépatique est rarement sévère (TP > 40 %), en revanche une dénutrition est fréquente ; une hémorragie digestive secondaire à une rupture de varices apparaît dans 5 à 15 % des cas ; enfin le carcinome hépatocellulaire est une complication dont le diagnostic reste difficile.(35,38)

- **Forme subaiguë :**

Cette entité est caractérisée par au moins 1 des éléments de SBC aigu associé à au moins 1 des éléments de SBC chronique : la constitution rapide d'une ascite avec hépatomégalie, insuffisance rénale fonctionnelle et ictère. L'augmentation des transaminases dépasse 5 fois la limite supérieure de la norme. Le taux de prothrombine est inférieur à 40 %. Il existe une dysmorphie hépatique. Les manifestations datent généralement de moins de 2 mois quand le diagnostic est fait. Ces formes semblent de moins bon pronostic que les formes chroniques.(35)

**N.B :** L'échographie-doppler permet d'orienter le diagnostic en visualisant des veines sus-hépatiques sténosées, obstruées ou dilatées en amont d'une sténose, un flux sanguin ralenti, aboli ou inversé, une circulation veineuse collatérale intrahépatique ou sous-capsulaire. Le diagnostic est confirmé par l'IRM ou par la phlébographie sus-hépatique.

Le traitement est basé sur l'anticoagulation et sur la reperméabilisation par cathétérisme percutané des veines sus-hépatiques avec stenting. La mise en place d'un shunt intrahépatique porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) ou une transplantation hépatique est proposée en cas d'impossibilité ou d'échec de la recanalisation. Grâce à ces techniques, la survie s'est améliorée, de l'ordre de 90 % 5 ans après le diagnostic.(39)

### ✓ Thrombose des veines splanchniques :

La thrombose de la veine porte ou des veines mésentériques est le plus souvent la conséquence d'une affection thrombogène, un syndrome myéloprolifératif ou une thrombophilie (40,41). Une étiologie locale est parfois en cause : cancer comprimant la veine porte, pancréatite, foyer infectieux abdominal (appendicite, diverticulite, maladie de Crohn) responsable d'une pyléphlébite, traumatisme chirurgical lors d'une splénectomie ou d'une cholécystectomie. Les formes aiguës se manifestent par une douleur abdominale, de la fièvre, un tableau d'infarctus splénique ou intestinal d'installation moins brutale qu'en cas d'occlusion artérielle. La forme chronique de thrombose de la veine porte est qualifiée de cavernome portal en raison du développement d'une circulation collatérale périportale (dont la morphologie rappelle celle des corps caverneux) (42). Elle évolue vers l'hypertension portale avec ascite, hypersplénisme, circulation collatérale cutanée et saignements digestifs.

Les manifestations cliniques dépendent de l'extension de la thrombose et donc à la fois du stade auquel celle-ci est découverte et de sa localisation initiale. Il est ainsi d'usage de traiter séparément les thromboses aiguës du système Porte des thromboses chroniques.

#### ✚ La thrombose aiguë :

Une thrombose aiguë se définit par la formation rapide et récente d'un thrombus au sein du système Porte. L'extension variable de ce thrombus et son développement expliquent la présentation clinique très hétérogène (43). Ainsi, les principales manifestations cliniques d'une thrombose portale aiguë sont :

- La douleur abdominale : présente dans 90% des cas, elle est classiquement diffuse irradiant vers le dos et peut même y prédominer mais peut également être localisée en fonction du segment le plus touché. Elle peut survenir

brutalement ou bien progressivement sur quelques jours voire semaines (44,45,46). Le fort contraste entre l'intensité des douleurs et la pauvreté de l'examen clinique avec notamment l'absence de signes péritonéaux est particulièrement évocateur. (44,47)

- Les symptômes dyspeptiques: présents dans 50% des cas: il s'agit essentiellement de nausées, vomissements, anorexie ou troubles du transit. (45,48)
- Les signes physiques: la fièvre, souvent peu marquée, et la tachycardie sont présentes dans 25 à 50% des cas en dehors de toute origine septique évidente. Les signes de déshydratation sont fréquents également. L'examen abdominal retrouve un abdomen sensible et distendu dans environ 43% des cas avec des bruits hydro-aériques souvent présents. Le tympanisme est peu important compte tenu de la présence de liquide dans les anses intestinales. Une défense à l'examen doit faire évoquer un foyer infectieux associé ou une évolution vers un infarctus mésentérique. La perception d'une ascite est possible. Celle-ci doit attirer l'attention par son caractère aigu et transsudatif en dehors de tout contexte de néphropathie, d'hépatopathie ou de cardiopathie. Le toucher rectal peut ramener du sang.
- Les signes d'ischémie intestinale: ils font toute la gravité de la thrombose en phase aiguë et rendent compte de la nécessité d'un diagnostic précoce. Nous pouvons donc constater que le tableau clinique est loin d'être spécifique voire déroutant, entraînant un retard diagnostique souvent important. Les études faites pendant les années 1980 et émanant pour la plupart de services de chirurgie font ainsi état d'un délai diagnostique de 3 à 5 jours (46). A noter que les signes cliniques peuvent aussi être très discrets voire absents, ainsi la thrombose aiguë passe souvent inaperçue et ne sera découverte qu'au stade de

cavernome. Ce n'est que grâce à une disponibilité plus importante des méthodes d'imagerie pour les patients présentant des douleurs abdominales aspécifiques que les TPM sont actuellement de plus en plus reconnues à un stade précoce.

#### ✚ La thrombose chronique:

- Passée la phase initiale de constitution de la thrombose, si celle-ci est restée inconnue ou a poursuivi son développement malgré un traitement, la thrombose s'exprime alors surtout par ses complications liées à l'HTP, au cavernome (réseau de collatérales porto-portes, séquellaire d'une obstruction veineuse portale) ou encore aux récurrences thrombotiques possibles. La douleur abdominale est inhabituelle dans la thrombose chronique. Sa présence doit faire évoquer de principe une extension de la thrombose vers le territoire mésentérique ou splénique.
- La circulation veineuse collatérale, la splénomégalie, l'ascite et l'hémorragie digestive liée à une rupture des varices œsogastriques sont aujourd'hui devenus les modes de présentation initiale les plus classiques des TPM (30% des cas de présentation de TVPo)(49). Une thrombose aiguë sur une veine du cavernome ou dans les territoires mésentérique, splénique peut en outre révéler également l'existence d'un cavernome jusqu'alors méconnu.
- D'autres symptômes dyspeptiques peuvent être présents notamment une satiété précoce ou un inconfort abdominal, souvent liés à une SMG importante. Un ictère clinique, des lésions de grattage, une douleur à la palpation de l'hypochondre droit peuvent compliquer une biliopathie portale ou une insuffisance hépatique(50). Une hépatomégalie (HMG) et/ou une encéphalopathie hépatique (EH) sont rencontrées essentiellement chez les patients atteints de TPM chronique avec participation thrombotique sus hépatique.(51,52)



**N.B :** L'imagerie abdominale (échographie complétée par une tomodensitométrie ou une IRM) objective l'obstruction de la veine porte et/ou mésentérique et le cavernome dans les formes chroniques. Le traitement anticoagulant débuté précocement permet la recanalisation veineuse et évite l'évolution vers l'hypertension portale. Le pronostic de la thrombose portale s'est transformé depuis quelques années en raison des progrès de l'imagerie qui permettent sa reconnaissance à un stade précoce (46).

✓ **Thrombose de la veine cave inférieure :**

La thrombose de la veine cave inférieure est le plus souvent une extension d'une thrombose d'un membre inférieur. Elle peut être également due à la compression de la veine cave par une tumeur, un anévrisme aortique, une fibrose rétropéritonéale, ou à la présence d'un filtre cave. La dérivation du sang vers les voies de suppléance se fait vers la veine cave supérieure et/ou inférieure (dans sa partie proximale) par les veines lombaires, le système azygos, les veines pariétales, les plexus rachidiens. L'obstruction de la veine cave inférieure se manifeste par un œdème en général bilatéral des membres inférieurs, des douleurs des membres inférieurs, abdominales ou lombaires, de la fièvre. La circulation collatérale est surtout visible aux racines des cuisses, au dessus du pubis, dans la partie inférieure des lombes. Une embolie pulmonaire ou une paraparésie peuvent également être des signes révélateurs. L'échographie, la tomodensitométrie ou l'IRM injectée permettent d'affirmer le diagnostic et de rechercher une cause locorégionale. La phlébographie cave est parfois réalisée en cas d'indication de filtre cave. (27)

✓ **Thrombose de la veine rénale :**

La thrombose aiguë de la veine rénale se rencontre au cours des syndromes néphrotiques, des cancers du rein, plus rarement dans les suites d'un traumatisme rénal. Elle se manifeste par une douleur lombaire et une hématurie simulant une

colique néphrétique. La percussion de la fosse lombaire est douloureuse. La tomodensitométrie permet de faire le diagnostic, de rechercher une néoplasie rénale, une extension du thrombus dans la veine cave inférieure, et de débiter rapidement le traitement anticoagulant.(27)

**c. Thromboses veineuses pelviennes :**

Les thromboses des veines pelviennes sont le plus souvent en rapport avec l'extension de thrombus fémoraux. Les thromboses veineuses pelviennes isolées sans atteinte des veines des membres inférieurs surviennent au cours de la grossesse, du postpartum, après une chirurgie ou un traumatisme pelvien (53,54). Les patients présentent des symptômes abdominaux ou pelviens non spécifiques, tels que des douleurs, des vomissements, des signes urinaires (dysurie, pollakiurie, rétention aiguë), sans douleur ni œdème des membres inférieurs.

La thrombose veineuse pelvienne septique se manifeste dans le postpartum par des douleurs abdomino-pelviennes et une fièvre élevée qui résiste aux antibiotiques. L'utérus est gros et douloureux en raison d'une endométrite associée. Des embols pulmonaires septiques sont possibles.

**N.B :** Le diagnostic d'une thrombose pelvienne isolée repose sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie injectée, car l'échographie Doppler est peu sensible pour visualiser les caillots pelviens. Une phlébographie pelvienne dirigée peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic, en particulier dans les traumatismes pelviens (55). Le traitement est similaire à celui des TVP des membres, avec antibiotique en cas de thrombose septique.

**d. Thromboses veineuses rétinienne : Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)**

Les thromboses veineuses rétinienne sont une pathologie fréquente, en particulier chez le sujet âgé présentant des facteurs de risque vasculaire ; elles

représentent l'affection vasculaire rétinienne la plus fréquente après la rétinopathie diabétique.

L'aspect ophtalmoscopique est dominé par les signes liés à la gêne au retour veineux dans les veines rétiniennes se rendant à la papille (dilatation veineuse, oedème papillaire, hémorragies rétiniennes).

Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'OVCR : on décrit en effet deux formes principales d'OVCR : une forme ischémique de mauvais pronostic visuel, une forme bien perfusée (dite forme non ischémique) de meilleur pronostic.

✓ **Signes cliniques :**

Les signes fonctionnels sont essentiellement l'apparition brutale d'un trouble de la vision : la baisse d'acuité visuelle est plus ou moins importante, l'acuité visuelle est comprise entre une perception lumineuse et une acuité visuelle normale ; l'acuité visuelle est corrélée avec la qualité de perfusion du lit capillaire, et varie donc en fonction de la forme clinique et de la sévérité de l'OVCR : une acuité visuelle effondrée, inférieure à 1/20ème traduit le plus souvent une forme ischémique sévère ; une acuité visuelle supérieure à 2/10èmes est en faveur d'une forme non-ischémique. L'oeil est blanc, indolore.

✓ **Examen du fond d'œil :**

Les signes cardinaux de l'OVCR sont :

- l'oedème papillaire.
- des veines rétiniennes tortueuses et dilatées.
- les hémorragies disséminées sur toute la surface rétinienne : superficielles, en flammèches ou profondes, «en tache».
- les nodules cotonneux

Le diagnostic positif d'une OVCR est simple, il repose sur l'examen clinique .

En revanche, le diagnostic de la forme clinique, non-ischémique (forme bien perfusée) ou ischémique, nécessite le plus souvent le recours à l'angiographie fluorescéinique. Les formes non-ischémiques sont les plus fréquentes, 3/4 environ de l'ensemble des OVCR. On peut les apparenter à un stase veineuse rétinienne. L'acuité visuelle est habituellement supérieure à 2/10èmes, le réflexe pupillaire n'est pas modifié. Au fond d'oeil, les hémorragies ont une forme en flammèches traduisant leur topographie dans les couches superficielles de la rétine, le long des fibres optiques. Les nodules cotonneux sont rares. En angiographie, il existe une importante dilatation veineuse associée à des dilatations capillaires ; les territoires d'ischémie rétinienne sont peu étendus. Les formes ischémiques représentent environ 1/4 des OVCR. On peut les apparenter à un infarctus hémorragique de la rétine. L'acuité visuelle est effondrée, habituellement inférieure à 1/20ème, le réflexe pupillaire direct est diminué (avec conservation du réflexe consensuel à l'éclairement de l'oeil controlatéral sain). À l'examen du fond d'oeil, les hémorragies sont plus volumineuses, profondes, «en tache», témoin de l'ischémie rétinienne ; il existe souvent de nombreux nodules cotonneux. L'angiographie fluorescéinique confirme la présence de vastes territoires d'ischémie rétinienne. Le passage d'une forme non-ischémique à une forme ischémique peut être observé (environ 1/4 des formes non-ischémiques).

e. **Thrombose veineuse profonde du membre supérieur :**

Les thromboses veineuses profondes (TVP) du membre supérieur siègent surtout au niveau des veines axillaires et sous-clavières. Elles concerneraient 1 à 4 % de l'ensemble des TVP (56). Leur fréquence augmente en raison de l'utilisation croissante de cathéters centraux et de chambres implantables. Les TVP des membres supérieurs sont séparées en deux groupes étiologiques (57). Les TVP primaires englobent les formes spontanées et celles survenant quelques jours après

des exercices intenses inhabituels dans le cadre d'activités sportives, professionnelles ou récréatives. Les TVP primaires sont liées à des anomalies anatomiques du défilé cervico-thoracique (côte cervicale, tendons pectoraux hypertrophiés, faisceaux musculaires anormaux) qui compriment le retour veineux lors d'efforts répétés. Ces TVP primaires surviennent typiquement chez des hommes jeunes actifs au niveau du bras dominant. Une hypercoagulabilité d'origine génétique ou acquise peut contribuer au développement de ces thromboses. La prévalence des thrombophilies varie selon les séries de 8 à 60 % des cas (58).

Les TVP secondaires se développent chez des patients ayant un cathéter central (incluant les chambres implantables) utilisé pour la chimiothérapie, la dialyse ou la nutrition parentérale, ou en cas de pacemaker ou de compression tumorale. Les cathéters centraux seraient la cause de 60 à 75 % des TVP des membres supérieurs (57,59). En plus de l'effet du cathéter sur l'endothélium vasculaire, un état d'hypercoagulabilité lié à la maladie sous-jacente, souvent néoplasique, une infection du cathéter et des lésions endothéliales induites par la chimiothérapie peuvent contribuer au développement de la TVP.

Cliniquement, les TVP du membre supérieur se manifestent par de l'œdème (environ 74 % des cas) qui débute au niveau de la main puis s'étend à l'avantbras et au bras, de la douleur (24 %), une circulation collatérale cutanée, un comblement du creux sus-claviculaire. La palpation du creux axillaire peut percevoir un cordon douloureux. Une thrombose de la veine cave supérieure doit être évoquée si les deux bras sont atteints, les veines jugulaires turgescents, le visage œdématié. Elle est en général due à une néoplasie médiastinale comprimant la veine cave supérieure, parfois à l'extension d'un thrombus du membre supérieur.

**N.B :** L'échographie-doppler précise le diagnostic et l'extension de la thrombose. La phlébographie des membres supérieurs peut être nécessaire en cas de forte suspicion clinique si l'échographie-doppler est négative.

Le traitement est basé sur les anticoagulants et sur l'exérèse d'une éventuelle cause : ablation du cathéter ou de la chambre implantable, chirurgie d'une côte cervicale, etc. Les TVP des membres supérieurs étaient classiquement considérées comme peu emboligènes et de bon pronostic. En réalité, elles peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire dans 9 à 36 % des cas (56,60). Surtout, la mortalité des patients qui présentent une TVP du membre supérieur associée à un cathéter central est élevée, de l'ordre de 30 % au cours des semaines suivant le diagnostic (57,59). Cette mortalité élevée est plus en relation avec la sévérité de la maladie sous-jacente et l'existence d'une infection systémique qu'avec le processus thromboembolique lui-même.

Les TVP des membres supérieurs, surtout les formes primaires, peuvent évoluer, comme celles des membres inférieurs, vers un syndrome postphlébitique (dans 7 à 46 % des cas) caractérisé par des douleurs persistantes, une sensation de bras lourd, des crampes, un gonflement, de l'œdème, des varices (61). Les TVP peuvent récidiver surtout en cas de thrombophilie associée.

**f. Thrombose veineuse profonde du membre inférieur bilatérale :**

- La TVP sera d'autant plus évoquée que les signes cliniques seront unilatéraux, en outre l'atteinte bilatérale est possible : il s'agit donc d'une localisation rare et inhabituelle.
- Le tableau clinique est identique à celui de la thrombose veineuse profonde unilatérale : voir le TDD.

## 1.2. Thromboses artérielles :

Une thrombose artérielle se forme dans une des artères du corps suite à une lésion de la paroi interne de l'artère. Le thrombus dans l'artère peut arrêter la circulation du sang ou se détacher et se loger dans une autre artère. Un blocage au niveau des artères du cœur (infarctus du myocarde) ou du cerveau (accident vasculaire cérébral [AVC]) sont les conséquences possibles d'une thrombose artérielle.

### 1.2.1. Plusieurs artères peuvent être concernées, les principales localisations sont:

- Artères irriguant le muscle cardiaque (artère coronaire): une angine de poitrine survient ou un infarctus du myocarde en cas d'obstruction.
- Artères du cerveau entraînant un accident vasculaire cérébral (AVC).
- Artères des membres inférieurs avec apparition d'une artériopathie des membres inférieurs.
- Les signes et symptômes qui peuvent apparaître sont:
  - une douleur au membre affecté
  - une pâleur de la peau au niveau du membre affecté
  - une froideur du membre affecté
  - une diminution de la mobilité du membre
  - une douleur dans la poitrine
  - une paralysie
  - des convulsions
  - des difficultés à parler

**Exemples :**

**Tableau 3 :** symptômes et complications d'une thrombose artérielle selon la localisation de l'artère touchée par le caillot.

	<b>ARTÈRES CORONAIRES</b>	<b>ARTÈRES DU CERVEAU</b>	<b>ARTÈRES DES MEMBRES INFÉRIEURS</b>
<b>Symptômes</b>	Douleur et sensation d'oppression dans la poitrine, dyspnée (gêne pour respirer)	2. Paralysestransitoires 3. Troubles de la vision 4. Troubles de la parole 5. Vertiges 6. Pertes de conscience	Douleur à la marche
<b>Complications encas d'obstruction complète de l'artère</b>	Infarctus du myocarde (IDM)	Accident VasculaireCérébral (AVC)	Ischémie aigüe des membres inférieurs avec risque d'amputation

**1.2.2. Localisations inhabituelles :****a. Occlusion de l'artère centrale de la rétine et de ses branches :****• Occlusion de l'ACR :**

L'artère centrale de la rétine (ACR) vascularise la rétine. C'est une branche de l'artère ophtalmique, qui elle-même provient de la carotide interne. Les artères ciliaires postérieures naissent également de l'artère ophtalmique et vascularisent la choroïde.(62)

L'occlusion de l'ACR entraîne une ischémie rétinienne diffuse. La rétine ischémique, œdématiée, apparaît blanchâtre, notamment au pôle postérieur où la



rétine est plus épaisse. Dans la région fovéale (centre de la macula), la rétine est très fine, et la couleur rouge sombre de la choroïde sous-jacente (qui n'est pas vascularisée par l'ACR) contraste avec la rétine blanchâtre avoisinante, donnant l'aspect classique de macula "rouge-cerise".(62)

L'occlusion de l'ACR se traduit cliniquement par : (62)

- une baisse d'acuité visuelle monoculaire sévère ;
- un phénomène de déafférentation pupillaire ;
- une rétine blanchâtre avec macula "rouge cerise" ;
- en général, une absence d'œdème papillaire ;
- des artères grêles parfois avec embole visible ;
- un mauvais pronostic.

• ***Occlusion de branche de l'ACR :***

L'occlusion d'une des branches de l'ACR entraîne une ischémie rétinienne dans le territoire correspondant. L'acuité visuelle centrale est en général conservée, et le patient présente un déficit du champ visuel altitudinal de l'œil affecté. Le mécanisme principal est embolique.(62)

• ***Occlusion de l'artère ophtalmique :***

L'artère ophtalmique n'est pas épargnée par les processus thrombosants. Les auteurs pensent pouvoir dégager, à la lumière de leurs observations, les signes fonctionnels, ophtalmoscopiques, dynamométriques et artériographiques composant le syndrome d'occlusion de l'artère ophtalmique.

La thrombose de l'artère ophtalmique est connue de longue date. Si les auteurs classiques ne lui ont accordé qu'un intérêt limité, c'est en raison des difficultés de son diagnostic et du peu de repercussions qu'elle entraîne sur la fonction visuelle. L'occlusion soudaine de l'artère ophtalmique peut provoquer des troubles visuels passagers, mais sans lésions anatomiques, car l'étendue des

anastomoses entre les branches de l'artère ophtalmique et celles de la carotide externe permet le rétablissement immédiat, ou du moins très rapide, d'une circulation normale". LEBER (1915) exprime la même opinion: Il est exclu qu'une occlusion de l'artère ophtalmique puisse avoir les mêmes conséquences que celle de l'artère centrale de la rétine, à cause des nombreuses anastomoses reliant les branches de l'ophtalmique et celles de la carotide externe.(63)

La thrombose de l'artère ophtalmique est rare. Elle entraîne une ischémie complète de la rétine, de la choroïde et de la tête du nerf optique. Elle se traduit par: (62)

- une baisse d'acuité visuelle sévère.
- un phénomène de déafférentation pupillaire ;
- une rétine blanchâtre sans tache "rouge cerise" ;
- un œdème papillaire secondaire à l'ischémie du nerf optique ;
- des artères grêles.

L'occlusion de l'artère ophtalmique est un accident rare mais grave qui impose un bilan étiologique exhaustif afin d'éviter qu'une urgence fonctionnelle visuelle ne se transforme en une urgence vitale.

#### **b. Thrombose de l'artère radiale :**

- Avec l'artère ulnaire, l'artère radiale est l'une des artères principales de l'avant-bras. Elle est située dans la région latérale de l'avant-bras.
- C'est l'artère radiale que l'on peut palper au niveau de la face interne du bras , dans une petite « fosse » nommée la gouttière radiale, pour prendre le pouls, qualifié alors de pouls radial. Elle se termine dans la paume de la main et a pour fonction de transmettre du sang oxygéné aux muscles latéraux externes de l'avant-bras et à ceux de la base du pouce.

- C'est dans cette artère, d'accès facile et sans danger, qu'il est possible d'effectuer une prise de sang artériel afin d'en connaître le degré d'oxygénation (gaz du sang).
- Cette artère sert également :
  - ✓ à réaliser des fistules artério veineuses pour les insuffisants rénaux
  - ✓ à réaliser des pontages aorto coronaires entre l'aorte et l'artère inter ventriculaire antérieure, branche de l'artère coronaire gauche.
- Les complications liées directement à la ponction de l'artère radiale et à la mise en place d'un introducteur sont largement décrites et connues. Si l'hématome est la complication majeure, il ne faut pas oublier la possibilité de survenue d'un faux anévrisme, d'une fistule artério-veineuse ou d'une paresthésie. Le spasme est un problème présent jusqu'à 10 % des procédures, diminué par l'injection de Verapamil ou autres médicaments permettant de relaxer l'artère (MEOPA, etc.). La thrombose enfin, est étroitement liée à une anticoagulation insuffisante ou à une compression manuelle ou mécanique prolongée. À partir de ce constat, la compression ou la mise en place d'un bracelet spécifique pour assurer une hémostase de l'artère radiale est capitale pour diminuer les complications locales de cet abord.(64)
- Facteurs :
  - ✓ Spasmes
  - ✓ Retrait tardif
  - ✓ Héparinothérapie insuffisante
  - ✓ Test perméabilité négatif
- **MANIFESTATIONS CLINIQUES :**
  - 🚦 La thrombose chronique de l'artere radiale peut être asymptomatiques (souvent) ou se manifester par :

- un phénomène de Raynaud
- une ischémie permanente digitale douloureuse avec trouble trophique pulpaire (formes symptomatiques les plus fréquentes).
- une claudication du MS ou de la main (parfois, rarement typique)
- une séméiologie d'emprunt neurologique de la série vertébro-basilaire (rare, rarement précise).
- L'analyse d'un phénomène de Raynaud (PR) illustre le «réflexe artériopathie du MS». Il ne s'agit pas d'un PR ancien, paroxystique, plutôt bilatéral, avec son tableau plus ou moins complet (déclenchement au froid humide ou à une émotion, succession de phases syncopale cyanique et hyperémique, neuropathie sensitive en phase syncopale, sans signe d'accompagnement), ce PR-là appartient en règle générale à la série des troubles vasomoteurs idiopathiques. Ici, il s'agit chez un adulte d'un PR de survenue récente, unilatéral, limité à un ou deux doigts, réduit à une phase syncopale avec hypoesthésie pulpaire, à l'examen la pulpe digitale est souvent appauvrie ; ce PR évoque d'abord une artériopathie ou une occlusion thrombotique des artères du ou des doigts concernés par le PR.(65)

✚ Les formes aiguës se manifestent classiquement par une oblitération artérielle aiguë sans ou avec ischémie sensitivomotrice (avec alors la crainte d'un syndrome d'ischémie-reperfusion à la restauration artérielle). Le syndrome d'ischémie aiguë (douleur, froideur, pâleur et parésies acrales) peut s'installer ou tourner court du fait des particularités anatomiques du MS.(65)

c. **Thrombose de l'artère temporale au cours de la maladie d'Horton :**

La maladie de Horton ou artérite giganto-cellulaire est une panartérite à cellules géantes segmentaire et plurifocale prédominant dans les vaisseaux de

moyen et de gros calibre du territoire céphalique (essentiellement aux branches de la carotide externe dont l'artère temporale), mais capable de diffuser à tous les gros troncs artériels.(66)

Les patients présentant une maladie de Horton peuvent avoir des symptômes variés et le diagnostic doit être évoqué dans différentes circonstances :

- Apparition chez un sujet de plus de 70 ans de céphalées récentes qui s'installent en quelques jours voire en quelques heures, que le malade distingue d'éventuelles céphalées qu'il a pu éprouver auparavant(66). Ces céphalées sont secondaires à l'atteinte de l'artère temporale superficielle, raison pour laquelle elles sont souvent situées au niveau temporal et associées à une hypersensibilité du cuir chevelu. Elles sont typiquement d'apparition subite.
- Un autre symptôme typique, la claudication de la mâchoire (fatigue musculaire et douleur à la mastication) se retrouve dans environ 50% des cas et chez presque 80% des patients avec céphalées.(67)
- Une perte de la vision permanente, partielle ou complète, survient chez environ 20% des patients avant qu'ils n'aient consulté leur médecin, car il s'agit souvent d'une manifestation précoce de la maladie. Les patients décrivent typiquement l'impression d'un voile devant un œil, qui peut progresser jusqu'à la cécité totale. Sans traitement, le risque d'atteinte de l'autre œil, dans un délai d'une à deux semaines, est élevé. Une amaurose fugace est un symptôme visuel important qui précède une perte de la vision permanente chez 44% des patients. Le plus souvent, cette atteinte oculaire est due à une névrite optique ischémique artéritique (arteritic-anteriorischemic optic neuropathy = A-AION) résultant d'une inflammation occlusive des artères ciliaires postérieures provoquant un infarctus du nerf

optique. Une diplopie (due à une atteinte des artères des muscles oculaires), ou des hallucinations sont également décrites, mais moins fréquentes.(68)

- Tableau de pseudopolyarthrite rhizomélique ou polymyalgiarhumatica, caractérisé par une raideur, des douleurs des muscles du cou et des épaules, des lombalgies basses.(68)
- Signes locaux temporaux :les artères temporales superficielles peuvent être épaissies, nodulaires, sensibles et parfois même érythémateuses. Les pouls peuvent être diminués ou absents.(68)
- Manifestations ischémiques le plus souvent oculaires, mais éventuellement extraoculaires survenant dans un contexte inflammatoire : Environ 3 à 4% des patients présentent un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, résultant d'une obstruction et d'une occlusion des artères carotides internes et/ou vertébrales plutôt que d'une vasculite intracrânienne(68).
- Altération isolée de l'état général sous forme de fièvre prolongée et/ou d'amaigrissement avec syndrome inflammatoire.(66)
- Manifestations atypiques associées à un syndrome inflammatoire (toux, dysphonie, douleurs abdominales).(66)
- Les experts de l'American College of Rheumatology (A.C.R.) ont proposé en 1990 des critères de classification diagnostique de la maladie de Horton.Les critères retenus sont au nombre de 5 :
  - ✚ début des symptômes après 50 ans.
  - ✚ douleur nouvellement installée de l'extrémité céphalique, ou douleur de l'extrémité céphalique d'un type nouveau (pour les patients aux antécédents de céphalée).
  - ✚ vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm à la première heure.

- ✚ sensibilité de l'artère temporale à la palpation ou diminution du pouls temporal (non due à une artériosclérose cervicale).
- ✚ vascularite sur une biopsie artérielle caractérisée par un infiltrat à prédominance de cellules mononucléées, ou de type granulomateux (habituellement avec des cellules géantes multinucléées).(66)
- L'association de 3 des 5 critères accorde pour l'artérite temporale une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 91,2 %. (66)
- Bien que les éléments cliniques permettent à eux seuls de porter le diagnostic, l'examen anatomo-pathologique est toujours souhaitable.(66)

## 2-Paraclinique :

### 2.1. Biologie :

#### 2.1.1. D-dimères :

##### a. QUE SONT LES D-DIMÈRES ?

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine stabilisée. Toute activation de la coagulation s'accompagnant d'une activation de la fibrinolyse, produit une élévation de leur taux plasmatique (69). Leur présence dans le plasma signe donc une activation de la coagulation, quelle qu'en soit la cause.

Un taux de D-dimères normal (inférieur à 500 mg/l) en ELISA exclut raisonnablement la maladie thromboembolique veineuse. Le risque thromboembolique est très faible à trois mois chez des patients non anticoagulés sur la base d'un résultat de D-dimères normal (< 1%). La sensibilité des tests au latex ou d'hémagglutination sur sang complet est trop basse pour permettre leur emploi avec sécurité en clinique. Un taux de D-dimères élevé ne permet pas de conclure à l'existence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. Les D-dimères ne sont que très rarement normaux chez les patients

présentant une suspicion de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire au cours d'un séjour hospitalier, et sont donc peu utiles dans cette situation. Enfin, un taux de D-dimères élevé en présence d'une suspicion clinique de TVP ou d'embolie pulmonaire doit faire impérativement poursuivre la démarche diagnostique.(70)

**b. LES D-DIMÈRES PERMETTENT-ILS DE POSER LE DIAGNOSTIC DE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE OU D'EMBOLIE PULMONAIRE AIGÛ ?**

Les D-dimères sont très spécifiques pour la fibrine, et la spécificité des anticorps monoclonaux pour les D-dimères est excellente. Néanmoins, une élévation du taux plasmatique des D-dimères n'est nullement spécifique d'un événement thromboembolique veineux aigu, et celle-ci est associée à une autre pathologie dans 60% des cas environ (faux positifs). En effet, de la fibrine est produite dans toutes sortes de situations cliniques, allant de l'inflammation ou de l'infection au cancer, ou encore à l'acte chirurgical. Ainsi, les D-dimères ne doivent pas être employés pour établir un diagnostic positif de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. (70)

**c. LES D-DIMÈRES PERMETTENT-ILS D'EXCLURE RAISONNABLEMENT UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE OU UNE EMBOLIE PULMONAIRE AIGÛ ?**

Si un taux de D-dimères élevé est un faux positif en ce qui concerne la maladie thromboembolique dans plus de la moitié des cas, les faux négatifs sont rares. En effet, moins de 3% des patients qui ont une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire ont un taux de D-dimères normal par la technique ELISA, soit inférieur à 500 mg/l (sensibilité 97-100%). Cette propriété a été exploitée par des études dites «pragmatiques» ou *management studies*, tant chez des patients suspects de thrombose veineuse profonde que d'embolie pulmonaire aux urgences.(71) Dans ces études, le dosage des D-dimères était le premier test dans



une séquence d'examens, et les patients dont le taux de D-dimères était normal n'ont pas subi d'autre examen ni reçu de traitement anticoagulant. On s'attend à un taux de récurrences élevé (30–50%) dans un délai de trois mois lorsqu'on ne traite pas un épisode thromboembolique veineux, et ces patients ont donc été suivis pendant trois mois.

Dans une telle étude, qui a inclus des patients consécutifs admis aux urgences ou consultant l'Unité d'angiologie pour une suspicion de thrombose veineuse profonde (n = 474) ou d'embolie pulmonaire (n = 444), un taux de D-dimères inférieur à 500 mg/l a permis l'exclusion d'un événement thromboembolique veineux chez 286 patients (31%). Seuls deux de ces patients ont présenté un événement thromboembolique veineux ultérieur au cours du suivi clinique de trois mois, soit un taux de faux négatifs de 0,7% (IC 95% 0 à 2,5). En principe, le clinicien ne devrait employer que des tests qui ont été validés par une étude pragmatique.(71)

**d. Peut-on se satisfaire d'un taux de D-dimères normal pour écarter la maladie thromboembolique en présence d'une probabilité clinique élevée ?**

Les données manquent pour répondre à cette question. En effet, dans la seule étude qui l'ait adressée, une telle constellation n'était présente que chez dix des 918 patients de l'étude (1%). Bien qu'aucun de ceux-ci n'ait eu d'événement thromboembolique lors du suivi, leur nombre est trop restreint pour en tirer une quelconque conclusion. En pratique, on retiendra donc surtout que cette situation est rare et peut faire l'objet d'une décision individualisée.(71)

**e. Chez quels patients faut-il doser les D-dimères ?**

Les patients hospitalisés, qu'ils aient ou non été opérés, ont une prévalence élevée de pathologies qui peuvent élever le taux de D-dimères de façon non spécifique. Dans une série récente, seuls 7% des patients ayant présenté une

suspicion d'embolie pulmonaire au cours d'un séjour hospitalier motivé par une autre affection avaient un taux de D-dimères négatifs(72). Le dosage des D-dimères n'est donc que très rarement justifié chez de tels patients. De même, le taux de D-dimères s'élève physiologiquement avec l'âge, et n'est normal que chez environ 10% des patients âgés de 80 ans et plus.(73)

Enfin, il est inutile et potentiellement délétère de doser les D-dimères chez un patient qui n'a pas une suspicion raisonnable de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. L'introduction du dosage des D-dimères, en routine s'est accompagnée d'une chute de la prévalence de la maladie thromboembolique veineuse. Ce phénomène signe vraisemblablement un abaissement disproportionné du seuil de suspicion clinique pour cette affection. On se rappellera que, en présence d'un taux de D-dimères supérieur à 500 mg/l, la démarche diagnostique doit impérativement être poursuivie. Cela peut signifier, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, la nécessité de pratiquer une angiographie pulmonaire, examen coûteux et invasif, chez environ 10% des patients.(70)

### **2.1.2. Temps de quick-Taux de prothrombine :**

Le temps de Quick est un test semi-global de la coagulation qui permet d'explorer ex vivo les facteurs de la voie du facteur tissulaire, également nommée voie extrinsèque de la coagulation (facteurs VII, X, V, II, et le fibrinogène). Le résultat du temps de Quick est exprimé en secondes ou en ratio par rapport à un témoin dans les pays anglo-saxons. Il peut être converti en pourcentage d'activité à partir d'une droite d'étalonnage (droite de Thivolle) : c'est le taux de prothrombine. Ce test est indiqué dans des situations qui nécessitent une exploration de l'hémostase : exploration d'un syndrome hémorragique, d'un syndrome de consommation, réalisation d'un bilan hépatique ou d'un bilan préopératoire. Pour le suivi des patients traités par antivitamines K, le résultat est exprimé en *international*

*normalized ratio* pour limiter les variations interlaboratoires, du fait de la variabilité des résultats des temps de Quick en fonction du réactif utilisé. Comme pour tous les tests d'hémostase, une maîtrise des différentes étapes préanalytiques et analytiques garantit un résultat fiable. Une diminution isolée du taux de prothrombine ou associée à un allongement du temps de céphaline avec activateur peut être complétée par le dosage du fibrinogène et des facteurs de la coagulation (II, V, VII et X) permettant d'affiner le diagnostic en dehors de tout traitement anticoagulant. Le temps de Quick n'est pas sensible à la présence d'héparine à concentration thérapeutique, présente une faible sensibilité au dabigatran, à l'apixaban et à l'edoxaban, et une sensibilité variable au rivaroxaban. En conclusion, le taux de prothrombine demeure un test-clé d'exploration de la coagulation associé au temps de céphaline avec activateur.(74)

## **2.2. Imagerie :**

### **2.2.1. Echographie:**

#### **a. Définition:**

L'échographie est une méthode d'exploration non invasive qui repose sur l'utilisation des ultrasons. Les échos renvoyés par les organes, permettent en effet de visualiser ce qui est invisible à l'œil, voire aux rayons X. L'échographie est pratiquée par des médecins, au moyen d'un échographe.

L'échographie veineuse des membres inférieurs figure en bonne place dans les algorithmes de prise en charge des patients suspects de thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire (75). L'examen ultrasonore vise à retrouver des arguments (indirects) en faveur du diagnostic de thrombose veineuse profonde (76). L'examen de référence à longtemps été (et demeure dans les cas complexes) l'examen de l'intégralité de l'axe veineux suspect.

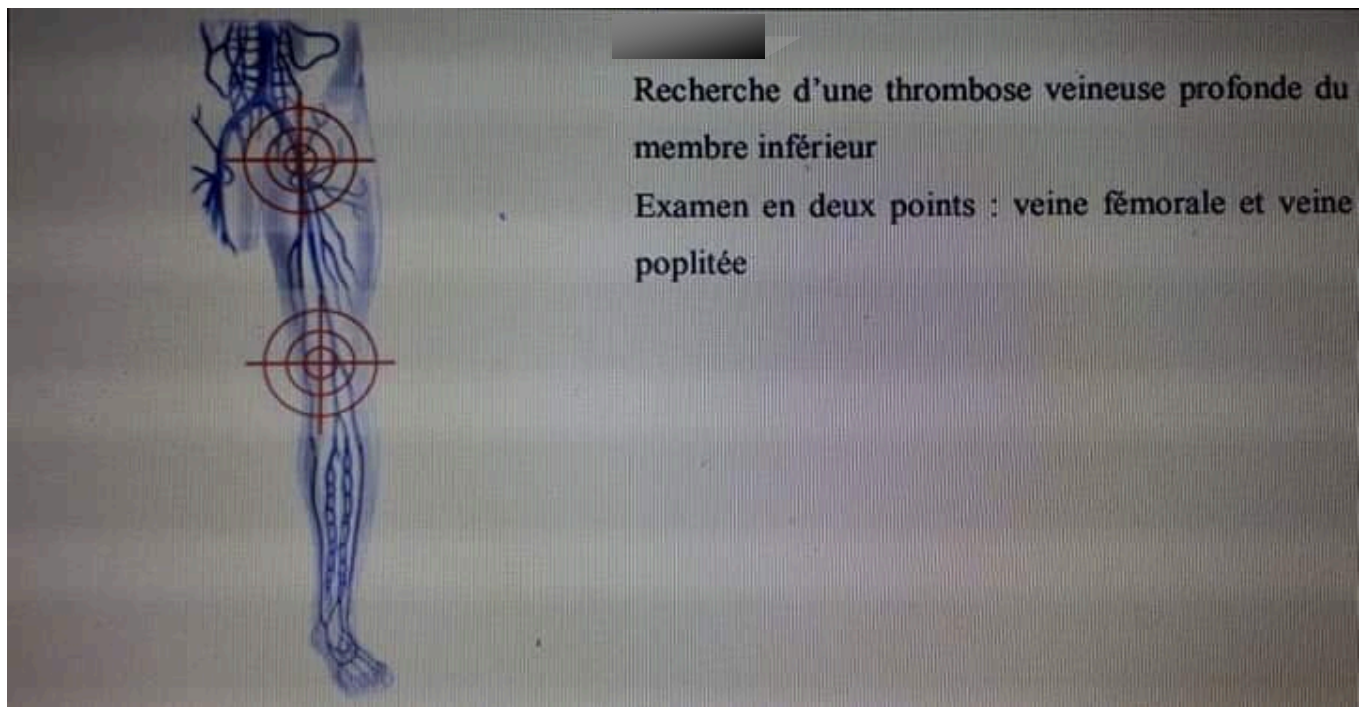
**b. Matériel :**

L'examen vasculaire est idéalement réalisé avec une sonde linéaire haute fréquence (10–12 MHz). Toutefois, il peut aussi être réalisé avec une autre sonde, y compris une sonde abdominale convexe de 4–5 MHz ; en acceptant qu'il soit de moins bonne qualité. Le réglage initialisé par défaut à la connexion de la sonde suffit généralement à l'examen vasculaire des membres inférieurs. Un réglage spécifique n'est requis qu'en cas d'examen difficile.

**c. Apport dans le diagnostic positif des thromboses vasculaires : (76)**

- L'échographie figure en bonne place dans les algorithmes de prise en charge des patients suspects de thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.
- L'examen ne vise pas à trouver un thrombus, mais les signes indirects de sa présence.
- L'examen doit toujours être bilatéral et comparatif.

**d. Techniques :** (Recherche d'une thrombose veineuse des membres inférieurs) .L'examen "deux points" comporte l'examen bilatéral du creux poplité et du creux inguinal (Figure 3).(76)



**Figure 3** : Examen en deux points(76)

- Test de compression : L'examen repose sur une compression douce et progressive de la veine. Une veine normale doit complètement se collaber. Le fait que la veine ne collabe pas sous la pression traduit la présence d'un contenu endovasculaire solide comme un thrombus endoluminal. En cas de doute, le Doppler couleur peut mettre en évidence l'absence de flux intravasculaire. L'examen controlatéral est crucial pour s'assurer que le niveau de pression nécessaire à collaber la veine est suffisant. Le test de compression est répété tous les 2 cm environ au cours de translation de la sonde de long de l'axe de la veine, sur une dizaine de centimètres de chaque côté. Les veines des membres inférieurs sont très facilement compressibles. La pression initiale doit donc être très délicate pour ne pas collaber la veine (et la rendre ainsi invisible). A l'inverse, si la veine ne semble pas compressible, les manœuvres doivent être limitées et précautionneuses pour éviter de fragmenter un éventuel caillot.

- Examen fémoral : Le patient est, idéalement, en décubitus dorsal, avec une légère flexion du membre et une rotation externe de la cuisse. La palpation du pouls fémoral dans le creux inguinal rend le repérage anatomique extrêmement facile. La sonde est positionnée perpendiculairement au grand axe du fémur et des vaisseaux afin de les afficher en coupe transversale. L'examen débute en haut de la cuisse, au contact de l'arcade crurale. La veine fémorale est en dedans de l'artère fémorale. L'examen est poursuivi vers le bas, sur une dizaine de centimètres, jusqu'au confluent des veines fémorales superficielle et profonde.
- Examen poplité : Le patient est, idéalement, en décubitus dorsal, une rotation externe de la cuisse et une franche flexion du genou. La sonde est placée derrière le genou, perpendiculairement au fémur et aux vaisseaux. La veine poplitée apparaît en coupe transversale, en arrière de l'artère. Une inclinaison progressive de la sonde vers le bas permet d'explorer la veine sur une dizaine de centimètres.

**e. Limites de la technique :**

La qualité de l'image et donc, le niveau de performance diagnostique diminuent lorsque la sonde utilisée n'est pas une sonde linéaire haute fréquence. Toutefois, l'examen demeure possible, en particulier entre des mains expérimentées. En cas d'examen non conclusif, un examen complet et/ou par un opérateur spécialisé est requis. L'examen ne permet pas de distinguer une thrombose récente d'une thrombose ancienne ou d'une veine sclérosée. Le contexte clinique prend toute son importance.

**f. Conclusion:**

La suspicion de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire sont fréquentes en urgence. Dans les deux cas, la recherche échographique d'une

thrombose veineuse profonde peut être réalisée rapidement, au lit du patient par un opérateur non spécialiste, au prix d'une formation courte et avec un niveau de performance élevé.

### 2.2.2. Echodoppler :

#### a. Définition:

L'écho-Doppler, en plus de l'échographie, possède un module appelé Doppler permettant d'évaluer la vitesse des flux sanguins et le sens de circulation du sang dans les vaisseaux. Avec le module "Doppler couleur", les flux apparaissent colorés, en rouge ou en bleu selon leur sens de circulation.

L'écho-Doppler est un appareil adapté et dédié aussi bien à l'étude des artères qu'à celle des veines.

S'agissant d'ultrasons, il n'y a ni rayons X, ni irradiation.

Il est nécessaire d'appliquer sur la peau un gel d'échographie à base d'eau, afin d'assurer une bonne transmission des ultrasons depuis la sonde d'échographie vers les tissus ou vaisseaux à explorer.

#### b. À quoi sert l'écho-Doppler veineux ?

L'écho-Doppler est l'examen de base permettant l'exploration du réseau veineux. Il est indispensable avant tout traitement de varices, mais il est aussi parfois pratiqué en urgence en cas de suspicion de thrombose veineuse ou « phlébite » (obstruction de veines par un caillot).

L'écho-Doppler veineux permet en temps réel de visualiser les veines ainsi que les flux sanguins qui les parcourent. Il se pratique essentiellement aux membres inférieurs, sur les trajets veineux des mollets, des cuisses et de l'aîne, en remontant parfois même jusqu'à l'abdomen (pour explorer les veines iliaques et la veine cave inférieure).

Plus rarement, ce sont les veines du membre supérieur qui sont explorées, par exemple en cas de suspicion de thrombose veineuse du bras.

Le diagnostic de TVP ne peut être basé sur une simple présomption clinique mais nécessite d'être confirmé par des méthodes objectives ; c'est actuellement l'échographie doppler qui constitue la méthode de référence car cette méthode non invasive permet la mise en évidence du thrombus et en précise le siège, l'extension et l'aspect morphologique.(77)

**c. Combien de temps dure l'examen écho-Doppler ?**

15 minutes à 30 minutes en moyenne.

**d. Technique :**

L'interrogatoire et l'examen clinique sont un préalable indispensable à l'examen.

Le patient doit être en parfaite relaxation musculaire avec une vessie vide.(78)

Cet examen nécessite l'utilisation de sondes linéaires de haute fréquence(7,5 MHz) ; cette fréquence peut être abaissée à 5 MHz pour les veines surales quand les mollets sont volumineux. Une sonde sectorielle abdominale est nécessaire pour l'étude des veines iliaques et de la veine cave inférieure.(79)

L'examen assure un balayage progressif des vaisseaux d'emblée en coupe transversale puis en coupe longitudinale ; il faut faire une exploration des vaisseaux et des structures avoisinantes (inspection), un test de compression par la sonde (palpation) et une étude du signal doppler (auscultation et percussion).(78)

La position du malade varie selon la région examinée. L'étage ilio-cave est étudié en décubitus dorsal ou mieux latéral gauche, cuisses et genoux en flexion et légère rotation externe. L'étage fémoral est étudié en position demi-assise. Le creux poplité est exploré en décubitus dorsal ou position demi-assise jambes fléchies.



L'exploration de la jambe se fait en position assise, parfois on fait une dilatation des veines par la pose d'un garrot.(78)

e. **Résultats :**

✓ **Critères de normalité :**

En mode B, les veines normales se caractérisent par une lumière anéchogène, une absence de la paroi visible, une modulation respiratoire de sa paroi (79) ou une modulation cardiaque pour les veines du membre supérieur (78) et une compressibilité totale par la sonde. En doppler couleur, le remplissage couleur est complet.

✓ **Critères de thrombose :**

Le signe majeur est représenté par la détection du thrombus sous forme d'un matériel endoluminal,  $\pm$  échogène, selon son âge. Le thrombus récent est volumineux, souvent hypoéchogène, souple, d'aspect homogène, parfois « flottant », c'est-à-dire mobile par rapport à la paroi. En coupe transversale, la veine est totalement (thrombus complet) ou partiellement (thrombus partiel) incompressible. Le calibre de la veine est augmenté. En amont du thrombus, on constate parfois une augmentation de l'échogénicité du sang circulant, témoignant d'une stase. Les thromboses veineuses profondes s'accompagnent en général d'une augmentation de calibre et de débit des veines collatérales. A distance de la phase aiguë, le thrombus devient hétérogène, plus dur, toujours adhérent à la paroi. Il devient ensuite hyperéchogène, irrégulier et se rétracte, le calibre de la veine est alors diminué. Les parois veineuses s'épaississent, deviennent irrégulières, voir calcifiées.(80)

En doppler, le signe direct est l'absence ou la diminution du signal au niveau du segment veineux obstrué. Les signes indirects sont le ralentissement du flux et perte de la modulation auriculaire et respiratoire. Ceux-ci sont enregistrables en

amont des thromboses obstructives. Parfois, on observe une accélération du flux dans les veines collatérales.(80)

**f. Limites : (77)**

Les limites techniques de l'échographie doppler dans le diagnostic de TVP sont :

- L'accessibilité au site d'exploration(platre, obésité...).
- L'existence de troubles cutanés responsables de douleur, d'infiltration, d'oedeme (dermo-hypodermite, ulcère, erysipele...).
- L'expérience de l'opérateur.
- Le cout et la disponibilité de l'équipement.

**2.2.3. Angioscanner :**

**a. Définition :**

Technique d'imagerie des vaisseaux (Artères ou veines)utilisant un scanner à rayons X et une injection de produit de contraste iodé.

**b. Principe et objectifs:**

L'angio-scanner des artères systémiques est un examen qui utilise les rayons X. Son principe consiste à acquérir des images en coupes fines des artères du thorax (aorte thoracique), de l'abdomen (aorte abdominale) ou des membres inférieurs. L'appareil est constitué d'un lit d'examen et d'un gros anneau dans lequel se trouve un tube à rayons X. Au lieu d'être fixe, cet anneau tourne autour du patient et, grâce à un système informatique puissant, des images sont obtenues. Ces images sont reproduites sur un écran d'ordinateur pour être étudiées. Dans la plupart des cas, un produit de contraste à base d'iode est injecté par voie intraveineuse pour améliorer la qualité des images obtenues. Cet examen présente l'avantage de donner des informations très précises.

Cet examen peut être employé notamment pour :

- Etudier la perméabilité des artères du thorax, de l'abdomen et des membres inférieurs.
- Dresser le bilan de dilatation (anévrisme) ou de rétrécissement de l'aorte et de ses branches.
- La mise au point des douleurs des jambes à l'effort (claudication intermittente) ou d'un rétrécissement des artères rénales avec hypertension artérielle, d'un rétrécissement des artères des membres supérieurs et des artères cervicales irriguant le cerveau.
- Etudier les malformations congénitales des vaisseaux.
- Le bilan pré-opératoire ou le bilan des mesures des structures vasculaires pour commande de prothèses.
- L'exploration des veines peut être réalisée en même temps que l'exploration des artères pulmonaires.

**c. Apport dans le diagnostic des thromboses vasculaires :**

- La Mise en évidence d'un défaut intra-luminal central ou adhérent, associé à un élargissement veineux .En cas de séquelles de thrombose, les veines sont de petite taille avec une paroi épaissie, un rehaussement hétérogène voir des calcifications.
- Sa sensibilité serait de 100% et sa spécificité de 96%.(79)

**d. Contre-indications :**

Générales si un agent de contraste doit être utilisé :

- La prise de Metformine (un médicament antidiabétique de type II).
- L'allaitement.
- La grossesse (sauf urgence vitale).
- Une allergie prouvée au produit de contraste.
- Une insuffisance rénale sévère.

- Un état hémodynamique instable.

**e. Préparation :**

- Si un produit de contraste doit être employé :
- Une prise de sang est réalisée afin de vérifier le bon fonctionnement des reins.
- En cas d'allergie à l'iode, le patient devra suivre un traitement préventif pendant 2 à 3 jours avant l'examen.
- Le patient doit être à jeun durant les 4 à 6 heures précédant l'examen.
- Le patient doit veiller à informer le médecin de ses antécédents médicaux et des médicaments qu'il prend.
- La patiente doit signaler au médecin si elle est enceinte ou susceptible de l'être.

**f. Déroulement :**

Cet examen dure généralement 10 minutes.

Le patient est invité à enlever ses bijoux et à revêtir une chemise d'hôpital.

Le patient est invité à s'allonger sur la table d'examen (sur le dos).

Il est demandé au patient de rester immobile durant toute la procédure (pour cela un **sédatif** peut être administré).

A certains moments, il lui sera demandé de retenir brièvement sa respiration.

Dans certains cas, un produit de contraste à base d'iode est injecté dans une veine du bras ou de la main via un **cathéter**.

Une fois l'injection terminée, la table est positionnée dans le centre du scanner (anneau) qui se met alors à tourner.

Après l'examen, le patient est invité à attendre quelques minutes au cas où il faudrait davantage d'images.

Une fois l'examen terminé, il est conseillé au patient de boire pour éliminer totalement le produit de contraste.

**g. Complications**

La seule complication possible peut être une réaction allergique éventuelle au produit de contraste à base d'iode, qui peut survenir jusque 48h après l'examen.

**2.2.4. AngioIRM :**

**a. Principe et objectifs :**

L'angioIRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est un examen non irradiant (sans rayon X), qui permet d'analyser les structures vasculaires. L'appareil est constitué d'un lit d'examen et d'un gros anneau. Dans la plupart des cas, un produit de contraste (à base de Gadolinium) est injecté par voie intraveineuse pour améliorer la qualité des images obtenues.

Cet examen présente l'avantage de donner des informations très précises et peut être employé notamment pour :

- Evaluer la perméabilité des vaisseaux.
- Effectuer un bilan de dilatation (anévrisme) ou de rétrécissement de l'aorte thoracique et de ses branches, rechercher des malformations congénitales des vaisseaux.
- Les structures vasculaires explorées incluent les artères cervicales, l'aorte, les artères digestives, les artères des membres supérieurs et inférieurs et les artères pulmonaires.

Cet examen est d'une sensibilité de 100% et une spécificité de 90%.(81)

**b. Contre-indications générales :**

- Une majorité d'appareils électroniques (stimulateurs cardiaques, neurostimulateurs, implants cochléaires) ou de prothèses (valves cardiaques, stents) ne sont pas compatibles avec un examen IRM.

- Insuffisance rénale severe.
- Allergie prouvée au produit de contraste.
- La grossesse est une contre-indication relative (en particulier après le 1<sup>er</sup> trimestre).
- La claustrophobie.

**c. Préparation:**

- Si un produit de contraste doit être employé :
- Une prise de sang est réalisée afin de vérifier le bon fonctionnement des reins.
- Le patient doit être à jeun durant les 4 à 6 heures précédant l'examen.
- Le patient doit veiller à informer le médecin de ses antécédents médicaux et des médicaments qu'il prend.
- La patiente doit signaler au médecin si elle est enceinte ou susceptible de l'être.

**d. Déroulement:**

Cet examen dure généralement 20 minutes.

L'examen se déroule sous la surveillance d'un cardiologue, d'un médecin radiologue et d'un(e) technicien(ne) en radiologie.

Le patient est invité à enlever ses bijoux et à revêtir une chemise d'hôpital.

Le patient est invité à s'allonger sur la table d'examen (sur le dos).

Il est demandé au patient de rester immobile durant toute la procédure (pour cela un **sédatif** peut être administré).

A certains moments, il lui sera demandé de retenir brièvement sa respiration.

Une sonnette est placée dans la main du patient pour qu'il puisse entrer en contact à tout moment avec le personnel infirmier.

**e. Inconvénients:**

- Le bruit : l'utilisation des gradients est source de bruits dont la puissance acoustique peut être importante; afin de les réduire un casque est placé sur les oreilles du patient.
- La claustrophobie.

**f. Complications:**

La seule complication possible peut être une réaction allergique éventuelle au produit de contraste à base de gadolinium, qui peut survenir jusque 48h après l'examen.

**3–Scores diagnostiques des thromboses vasculaires:****3.1.Score de Wells : (1997)****3.1.1. Définition :**

Score diagnostique de la phlébite des membres inférieurs.(82)

**3.1.2. Indication :**

Estimer la probabilité de thrombose veineuse profonde .(82)

**3.1.3. Description :**

Baser le diagnostic de TVP sur les signes cliniques fait courir le risque d'un traitement inutile, coûteux et dangereux. C'est sur un faisceau de signes cliniques que l'on évoque la possibilité d'une TVP et la probabilité clinique a priori de TVP est d'autant plus élevée qu'il existe des circonstances favorisantes, la certitude diagnostique n'étant apportée que par des examens complémentaires. Le passage de la suspicion clinique à la confirmation paraclinique s'accompagne d'un abandon du diagnostic plus ou moins fréquent selon la localisation du thrombus. Les examens complémentaires confirment la suspicion clinique dans seulement 10 % des cas pour les TVP surales et 30 % des cas pour les TVP proximales.

En calculant le score clinique de Wells, il est possible d'évaluer le niveau de probabilité que les symptômes traduisent une TVP. La probabilité peut être estimée faible (3 %), intermédiaire (17 %) ou forte (75 %). L'analyse est faite *a priori* avant les tests paracliniques et permet de renforcer la valeur de ces tests lorsqu'ils sont concordants avec l'impression clinique.

**Tableau 4** : Présomption clinique de la TVP selon le score de Wells.(82)

Variable		Points
Facteurs prédisposants	Parésie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente des MI	1
	Chirurgie récente < 4 semaines ou alitement récent > 3 jours	1
	Cancer évolutif connu (traitement en cours ou < 6 mois ou palliatif)	1
Signes cliniques	Sensibilité le long du trajet veineux profond	1
	Œdème généralisé du MI	1
	Œdème du mollet > 3 cm par rapport au mollet controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
	Œdème prenant le godet	1
	Développement d'une circulation collatérale superficielle (veines non variqueuses)	1
	Diagnostic différentiel de TVP au moins aussi probable que celui de TVP	- 2
<b>Probabilité clinique (3 niveaux)</b>		<b>Total</b>
Faible		< 0
Intermédiaire		1 ou 2
Forte		> 3

#### 3.1.4. Score de Wells modifié : (2003)

Après avoir publié un score classant les malades en trois catégories de probabilité, Wells a proposé un score simplifié binaire. Si le score est < 2, le malade est à faible risque de phlébite (5%) et si le score est  $\geq 2$ , le risque est égal à 28%. (82)



**Tableau 5 : Score de wells modifié(83)****Score de Wells modifié 2003 (10 items)****Terrain / FR (sur 4)**

- cancer évolutif	+1
- paralysie, parésie , plâtre < 3 mois	+1
- alitement > 3 jrs, chir majeure < 1 mois	+1
- antécédent de TVP documentée	+1

**Signes locaux (sur 5)**

- douleur à la palpation des axes veineux	+1
- oedème de tout MI	+1
- augm circonf mollet > 3 cms / opposé	+1
- oedème godet +	+1
- collatéralité de suppléance veineuse	+1

**Autre diagnostic**

- autre diagnostic probable	-2
<b>probabilité clinique :</b>	
. faible $\leq 1$	
. forte $\geq 2$	

WELLS PS *NEJM* 2003, 349: 1227-35

**3.1.5. Stratégie diagnostique de TVP :**

Les stratégies diagnostiques sont adaptées au score de probabilité clinique, au dosage des D-dimères et à l'écho-doppler veineux des membres inférieurs (figure 4).(84)

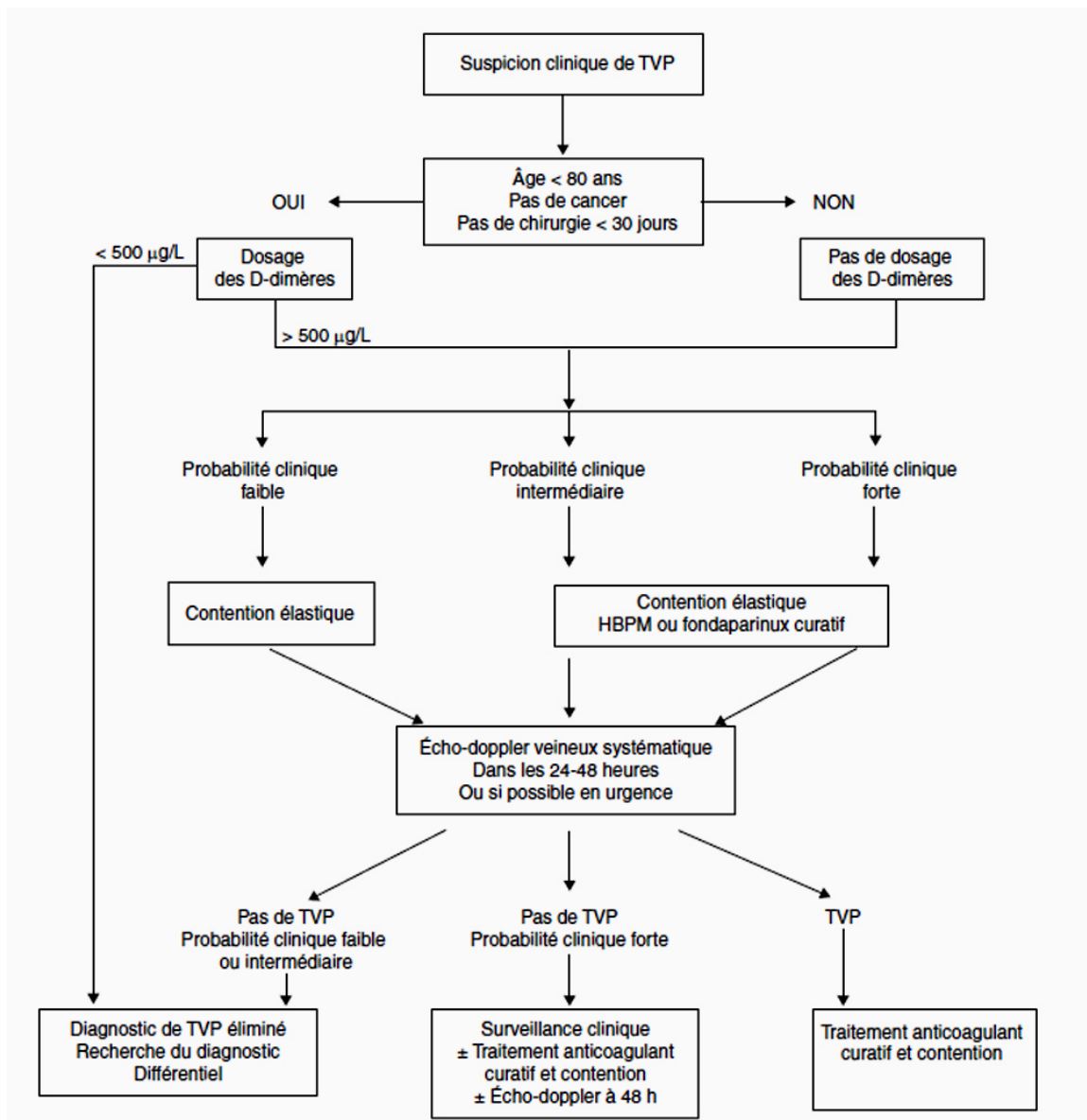


Figure 4: Stratégie diagnostique de TVP(84)

**3.2. Score de Kahn : (1999)****3.2.1. Définitions** : Score diagnostique de prédiction de TVP**3.2.2. Description** :**Tableau 6 : Score diagnostique de prédiction de TVP de Kahn(85)**

<b>Facteurs constituonnels</b> : Sexe masculin	1
<b>Facteur de risque</b> : chirurgie orthopedique dans le 6 mois	1
<b>Données cliniques</b> :	
-chaleur locale	1
-Distension veineuse superficielle	1
<b>Probabilité de TVP</b>	-Basse : 0 (9%) -Modérée : 1 ,2 (26%) -Haute : $\geq 3$ (76%)

**3.3. Score de Primary care: (2005)****3.3.1. Définition** : score de prédiction de TVP**3.3.2. Description** :

Tableau 7 : Score diagnostique de prédiction de TVP PRIMARY CARE (86,87)

<b><u>Facteurs de risques :</u></b>	
-présence d'une affection maligne	1
-Utilisation de contraceptifs par VO	1
-chirurgie récente	1
<b><u>Histoire :</u></b>	
-Absence de traumatisme à la jambe	1
<b><u>Symptômes :</u></b>	
-Douleur localisée le long des veines profondes	1
<b><u>Donnés cliniques :</u></b>	
-Distension veineuse	1
-Enflure du mollet $\geq 3$ cm par rapport à la jambe asymptomatique(10 cm sous la tubérosité tibiale)	2
<b><u>Donnée générale :</u></b>	
-Sexe masculin	1
<b><u>Donnée de laboratoire :</u></b>	
-D-dimeres anormales $\geq 500$ ng/ml	6
<b><u>Probabilité de TVP :</u></b>	-Tres basse : $\leq 3$ -TVP possible : $\geq 4$

### **3.4. Score de Constans : (2008)**

#### **3.4.1. Définition :**

Score diagnostique de la phlebite des membres superieurs .

#### **3.4.2. Indications :**

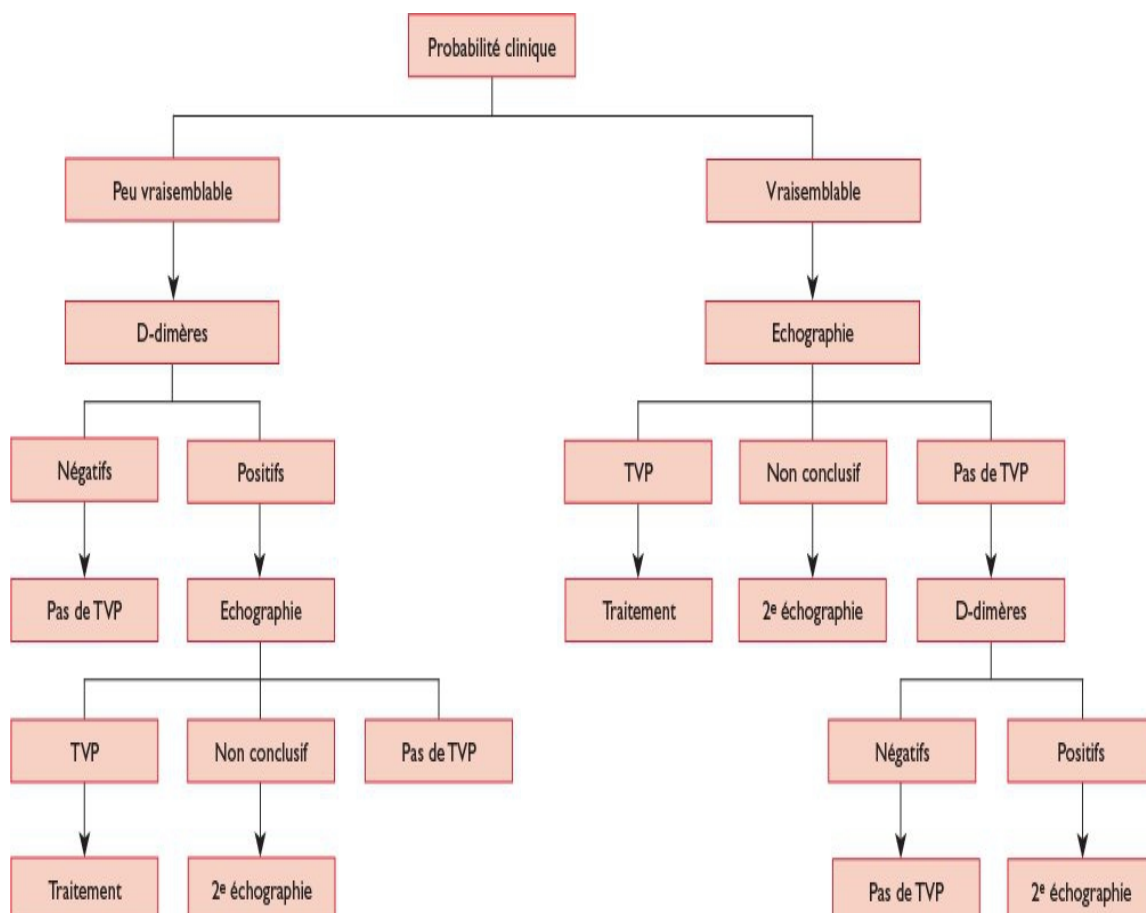
Estimer la probabilité de thrombose veineuse profonde.

**3.4.3. Description :**

**Tableau 8 :Score de Constans et prévalence de la thrombose veineuse profonde (TVP) du membre supérieur (88)**

Items	Points
Présence de matériel intraveineux (au niveau sous-clavier ou jugulaire interne)	+ 1
Douleur localisée	+ 1
Œdème unilatéral prenant le godet	+ 1
Autre diagnostic au moins aussi plausible	- 1
Scores	Prévalence de TVP MS % (IC 95%)
≤ 0	12% (10-23)
1	20% (9-30)
2-3	70% (57-83)
Scores	Prévalence de TVP MS %
≤ 1 TVP peu vraisemblable	6,4%
2-3 TVP vraisemblable	44%

**3.4.4. Stratégie diagnostique :**



**Figure 5 : Stratégie diagnostique en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP) du membre supérieur(88)**

**3.5. score de Gagne : (2009)**

**3.5.1. Définitions :** Score diagnostique de prédiction de TVP en médecine de premier recours

**3.5.2. Description :**

**Tableau 9 : Score diagnostique de prédiction de TVP en médecine de premier recours GAGNE(89,90)**

<b>Facteurs de risques :</b>	
-Utilisation de contraceptifs par VO	2
-Immobilisation dans le mois (alitement, chirurgie)	1
-Affection maligne active ou récente	3
<b>Histoire :</b>	
-TVP documentée antérieurement	1
<b>Donnée clinique :</b>	
-Diminution du ballant du mollet	1
<b>Donnée générale :</b>	
-Diagnostic alternatif valable à considérer	-3
<b>Probabilité de TVP :</b>	-Intermediare : $\leq 1$ -Elevee : $\geq 2$

**3.6. Score de Kleinjan : (2014)****3.6.1. Définitions :**

- Score de Constans associant le dosage des D-dimères .
- Un taux normal de ces derniers avec une faible probabilité clinique permet d'exclure une TVP du m. sup (0% FN).(91)

### III. Diagnostic étiologique :

#### 1. Thromboses veineuses :

L'évaluation étiologique est une étape obligatoire de la prise en charge de la thrombose veineuse profonde. La MTEV est une maladie multifactorielle. Parmi les facteurs étiologiques, il est commode de distinguer les facteurs transitoires, correspondant aux événements déclenchants (circonstances à risque) responsable de thromboses veineuses dites secondaires, et les facteurs permanents, propres au patient (patients à risque) responsable de thromboses veineuses dites primaires sans cause apparente pour lesquelles un bilan étiologique permettrait de découvrir une thrombophilie ou au contraire resterait négatif.(93)

Globalement, le risque relatif de MTEV lié aux circonstances déclenchantes est beaucoup plus élevé que celui en rapport avec le terrain du sujet. Ceci justifie la généralisation des mesures préventives ponctuelles dans ces situations à risque transitoire, alors que les indications de prévention permanente liées au risque chronique sont beaucoup plus rares.

### 1.1. Facteurs étiologiques transitoires (Situations à risque) de la maladie thrombo-embolique veineuse :

Tableau 10 : Facteurs étiologiques transitoires (Situations à risque) de la maladie thrombo-embolique veineuse

<b><u>Chirurgie</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Orthopédie</li> <li>– Arthroscopie du genou</li> <li>– Abdominale lourde</li> <li>– Neurochirurgie</li> </ul>
<b><u>Traumatologie</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fractures</li> <li>– Contusion</li> <li>– Entorse</li> </ul>
<b><u>Obstétrique</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grossesse</li> <li>– Accouchement</li> <li>– Césarienne</li> <li>– Post partum</li> <li>– Avortement</li> </ul>
<b><u>Immobilisation</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alitement</li> <li>– Paralysie</li> <li>– Immobilisation plâtrée</li> <li>– Voyage</li> </ul>



## **1.2. Facteurs étiologiques Permanents (liés au sujet) de la maladie thrombo-embolique veineuse :**

### **1.2.1. Thrombophilies :**

La thrombophilie désigne un ensemble d'anomalies moléculaires congénitales ou acquises entraînant un risque accru de thromboses. Elle peut être constitutionnelle ou acquise.(92)

Actuellement la notion de thrombophilie est appliquée aux thromboses veineuses ayant les caractéristiques suivantes :

- ✓ Thrombose veineuse survenant avant l'âge de 45 ans.
- ✓ Thrombose récidivante.
- ✓ Antécédants familiaux de la MVTE.
- ✓ Thromboses dites insolites (cérébrales, portales, mésentériques, rénales ...).(93)

#### **a. Thrombophilie constitutionnelle :**

La thrombophilie constitutionnelle résulte habituellement de la combinaison de mutations au sein de deux ou plusieurs gènes impliqués dans la cascade de la coagulation. Elle est retrouvée dans moins de 10% des cas de thrombose veineuse.(94)

##### ✓ **Déficit en inhibiteurs de la coagulation :**

Les systèmes inhibiteurs sont les facteurs de défense contre les thromboses. L'insuffisance en antithrombine, en protéine C ou en protéine S peut constituer un terrain de thrombophilie. Il s'agit le plus souvent de déficits congénitaux.

Ces déficits en inhibiteurs de la coagulation sont rares, mais bien connus. La structure, la fonction et les anomalies de l'antithrombine (AT), de la protéine C (PC) et de la protéine S (PS) ont été détaillées dans des revues récentes(95,96,97). Une déficience en AT confère un risque thrombotique plus élevé que les déficits en PC ou

PS(98). Les homozygotes (ou les doubles hétérozygotes) déficients en PC peuvent souffrir de purpura fulminans néonatal et les patients avec une déficience en PC peuvent développer des thromboses lors du début d'un traitement anticoagulant oral avec des antagonistes de la vitamine K (nécrose cutanée aux coumarines) . Pour certaines familles avec un taux bas de PS, la relation avec ce déficit et le risque de MTEV semble bien établie. Dans d'autres cas, c'est l'association d'un déficit en PS et d'une autre anomalie héréditaire qui explique le risque thrombotique accru.(95,99)

Déficit en antithrombine : il s'agit d'une maladie rare, transmise sur le mode autosomique dominant. La prévalence serait de 1 à 2 pour 10000. Des taux de 50 à 55 % d'antithrombine suffisent à créer un terrain de thrombophilie majeure : TVP des membres inférieurs, thromboses des veines caves, des veines portes, des veines mésentériques(92). Le diagnostic de déficit en antithrombine doit se faire en dehors de tout traitement par l'héparine et en l'absence de traitement par oestrogènes, qui diminuent sa concentration.(93)

Déficit en protéine C : le déficit congénital en protéine C est transmis sur le mode autosomique dominant. Des taux de 50% constituent un facteur de risque de thrombose veineuse. La prévalence du déficit en protéine C dans la population générale est de l'ordre de 2 à 4 pour 1000, mais un certain nombre de ces déficits restent asymptomatiques.(92)

Déficit en protéine S : la protéine S est le cofacteur de la protéine C activée. Le déficit en protéine S est transmis selon le mode autosomique dominant. La prévalence de ces déficits est difficile à apprécier en raison des discordances dans les méthodes de dosage.(92)

Les protéines C et S sont des protéines vitamine K dépendantes dont la concentration est basse si prise d'anti-vitamines K.(93)

✓ **Syndrome de résistance à la protéine C activée et facteur 5 Leiden :**

Cette anomalie congénitale, héréditaire, est la plus fréquente des anomalies moléculaires associées aux thromboses récidivantes. Elle est presque toujours due à une mutation du facteur 5 qui sera alors appelé facteur 5 Leiden. La prévalence de la mutation 5 Leiden dans la population générale est élevée (2 à 8 %). La mutation 5 Leiden augmente de façon importante, le risque de thrombose veineuse profonde associé à la prise à la prise d'oestroprogestatifs, soit à visée contraceptive, soit lors du traitement hormonal substitutif de la ménopause.(92,94)

Au niveau de la surface endothéliale, la thrombine, en présence de thrombomoduline, active la protéine C en protéine C activée (PCa). La PCa inactive les facteurs Va et VIIIa . En 1993, des patients ont été décrits comme ayant une résistance à l'action de la PCa et cette résistance est la cause héréditaire la plus fréquente de thrombophilie découverte jusqu'à présent(95,99,100). On retrouve cette anomalie chez 20% des patients admis consécutivement pour un premier épisode de TVP et chez 50% des cas sélectionnés (anamnèse familiale, thromboses récidivantes, âge moins de 45 ans). Dans la plupart des cas, cette résistance à la PCa (r-PCa) est due à une mutation unique du facteur V, appelée encore facteur V Leiden. Les états hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle mutant sont associés à un risque de MTEV augmenté de 5 à 10 fois et de 50-100 fois respectivement. La mutation du facteur V Leiden est aussi associée à un risque accru de phlébites superficielles.(101)

Du fait de sa prévalence très élevée chez les Caucasiens (environ 5% en Suisse), le facteur V Leiden est également présent dans une proportion relativement importante de patients ayant d'autres anomalies génétiques prédisposant à une MTEV. Ceci renforce la notion que la thrombophilie dépend de facteurs liés à l'environnement, mais qu'elle est aussi une maladie multigénique. Il est donc

important de rechercher la présence de différentes anomalies pour apprécier le risque réel d'un patient puisque la co-hérédité de plus d'un facteur de risque modéré peut aboutir à une expression clinique sévère.(102,103)

✓ **Hyperhomocystéinémie :**

L'association entre thrombose veineuse et hyperhomocystéinémie a été décrite chez les malades ayant une homocystinurie, maladie autosomique récessive liée à un déficit enzymatique(104). La régulation des taux d'homocystéine dépend de l'environnement alimentaire à travers les cofacteurs vitaminiques(vitamine B6, vitamine B12 et folates) et génétique (déficit congénital en enzymes intervenant dans le métabolisme de l'homocysteine dont la 5, 10 méthylene tétra hydrofolate réductase (MTHFR))(104,105).Une mutation C677T (Mutation d'une cytosine en tyrosine en position 677) du gene du 5, 10-MTHFR à l'état homozygote est associée à une augmentation modérée de l'homocysteine plasmatique totale et peut alors être considérée comme un facteur de risque de TVP surtout les TVP idiopathiques.(106)

✓ **Mutation 20210 du gene de la prothrombine :**

Un nouveau facteur de risque héréditaire de MTEV a été décrit en 1996(107).Une mutation d'un nucléotide G à A à la position 20210 dans le gène de la prothrombine a été trouvée comme étant associée à un risque accru de MTEV et à des taux élevés de prothrombine. Dans une étude cas-contrôle de patients non sélectionnés,(107) 6,3% des patients avec un premier épisode de TVP versus 2,3% des contrôles avaient l'allèle 20210. Ces chiffres ont été confirmés dans d'autres études. Cette anomalie est fréquemment observée en cas de thrombose veineuse cérébrale ; en effet une étude (108) a trouvé cette mutation chez 20% des patients par rapport à 3% chez les contrôles (odds ratio 10,2, 95% CI 2,3-10), le risque étant particulièrement élevé chez les femmes ayant cette mutation et prenant la pilule (odds ratio 149, 95% IC 31-711). La prévalence des porteurs de cette mutation de la

prothrombine est, après celle du facteur V Leiden, la seconde cause d'anomalies héréditaires prédisposant à un risque de MTEV. Cette découverte souligne que tous les facteurs génétiques et leurs interactions ne sont pas connus et qu'il est vraisemblable que de nouvelles anomalies seront trouvées.

✓ **Elevation du facteur 8 coagulant :**

L'élévation du facteur 8 est associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse(109). 25% des patients porteurs de TVP avaient une élévation de facteur 8(> 150%) contre 11% de sujets de la population générale(92). L'élévation du facteur 8 paraît également associée à un risque plus élevé de récurrences de TVP. Le facteur 8 est normalement élevé dans certaines situations physiologiques : sujet âgé, femme enceinte, femmes sous contraception orale, en cas d'inflammation aiguë et lors de certaines maladies du foie(109). Même si l'origine génétique de cette anomalie est la plus probable, mais l'interaction avec d'autres facteurs(envronnementaux par exemple) ne peut être exclue (109). La concentration du facteur 8 de la coagulation est également influencée par celle du facteur Willebrand, qui a un rôle dans les fonctions plaquettaires et sa concentration est en partie déterminée par le groupe sanguin(93).

✓ **Élévation des facteurs 9, 10, 11, 12 :**

Un taux de facteur 9, 10 ou 11 qui est supérieur à 130% augmente le risque de TVP. Une augmentation de facteur 10 se voit essentiellement chez les femmes ménopausées, ne prenant pas la pilule.(109)

Le déficit en facteur 12 est rare (2 à 6 % de la population générale). Sa prévalence dans la thrombose(artérielle ou veineuse) est située entre 8 et 15% chez des patients aux antécédents multiples de thromboses. Cette tendance à la thrombose peut être expliquée par l'implication du facteur 12 dans la voie

intrinsèque de la fibrinolyse. Une hypofibrinolyse pourrait ainsi résulter d'un déficit en facteur 12.(110)

✓ **Déficit en protéine Z :**

Devant une thrombophilie clinique évidente, le bilan effectué à la recherche d'un facteur thrombophilique biologique est parfois négatif. On cherche alors un déficit en protéine Z qui se lie à la protéase protéine Z dépendante pour former un complexe qui inhibe le facteur 10 activé ; elle a donc un rôle d'héparine de bas poids moléculaire naturelle. Le déficit en protéine Z semble être associé à un phénotype thrombotique particulier incluant des pertes fœtales précoces( avant la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse), des thromboses veineuses plus précoces et récidivantes chez les patients porteurs d'une mutation du facteur 5 Leiden et des accidents vasculaires cérébraux du sujet jeune.(111)

**b. Thrombophilies acquises:**

✓ **Syndrome des antiphospholipides:**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est reconnu aujourd'hui comme la cause la plus fréquente de thrombophilie acquise. Ce syndrome associe une manifestation thrombotique (thrombose veineuse, thrombose artérielle ou fausses couches à répétition) et des anticorps antiphospholipides(APL) (anticorps antiprothrombinases ou anticorps anticardiolipine) (112).

Le SAPL est souvent associé à une maladie auto-immune. La présence d'un anticorps de type lupique chez un patient atteint de lupus érythémateux disséminé multiplie par quatre le risque de survenue d'une thrombose. Le SAPL se trouve dans d'autres pathologies(syndrome myéloprolifératifs, néoplasie, prise de médicaments comme la quinine et les neuroleptiques). Les anticorps de type lupique découverts au cours d'infections ne s'accompagnent pas d'un risque accru de thrombose.(113)

Le SAPL est un syndrome hétérogène regroupant différents phénotypes cliniques et différents risques de rechute de l'ordre de 29 à 37 % (112,114) et de complications. Une meilleure caractérisation des différentes manifestations cliniques

et biologiques du SAPL permettrait de mieux identifier les différents groupes de patients et d'adapter la prise en charge thérapeutique .

- ✓ **Le syndrome néphrotique** : responsable d'une hypercoagulabilité acquise par fuite rénale d'antithrombine, peut se compliquer de TVP chez l'adulte.(16)
- ✓ **Cancers, hémopathies et chimiothérapie** :

Décrite pour la première fois par Armand Trousseau, l'association maladie thromboembolique-cancer est une situation classique, appelée aujourd'hui syndrome de Trousseau.(115)

La prévalence de la maladie veineuse thromboembolique(MVTE) chez les patients cancéreux est de 10 à 15% des cas(164). Dans certains cas, la MVTE peut être la première manifestation d'un cancer silencieux(116,117). Elle peut être révélatrice d'un cancer occulte lorsque la thrombose est d'emblée bilatérale, idiopathique ou récidivante, associée à une thrombose veineuse superficielle non contiguë ou de siège insolite (veines digestives, veine cave, veine axillaire ou jugulaire)(115). Le cancer multiplierait par 4 le risque de thrombose par rapport à la population générale et par 6 en cas de traitement chimiothérapique associé.(117)

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de la survenue de thrombose au cours du cancer. Tous les éléments de la triade de Virchow peuvent être perturbés chez le malade cancéreux : la stase veineuse peut être liée à l'obstruction veineuse par compression extrinsèque ou par invasion endovasculaire (cancer du rein...), hyperviscosité (syndrome inflammatoire, leucémie aigüe, syndromes myéloprolifératifs) ; la sécrétion paranéoplasique de substances procoagulantes(facteur tissulaire) ; les cellules tumorales vont être responsables également d'une réaction systémique pro-inflammatoire, satellite du processus néoplasique(116,117). D'autres facteurs plus spécifiques comme l'activation

plaquettaire, le rôle direct de la chimiothérapie (toxicité vasculaire) et de l'hormonothérapie (tamoxifène, antiandrogènes), ont été inévitables. (117)

Le traitement de la MVTE chez les cancéreux est souvent difficile. Le terrain, le risque accru de récurrences thrombotiques ou de complications hémorragiques sous AVK, les problèmes de voies d'abord (cathéter central, chambre implantable) sont autant de difficultés qui compliquent le traitement anticoagulant des patients cancéreux. Les HBPM ont remplacé les héparines non fractionnées chez ces patients. Un traitement prolongé de 6 mois réduit le risque de récurrence thrombotique sans augmenter le nombre de complications hémorragiques par rapport aux AVK. La pose d'un filtre cave est réservée à la présence d'une complication hémorragique active ou d'un terrain à haut risque hémorragique. (115, 116)

Différentes hémopathies sont particulièrement associées à un risque thrombotique veineux. Il s'agit principalement des proliférations cellulaires clonales avec les syndromes myéloprolifératifs chroniques et les hémopathies lymphoïdes telles que la maladie de Hodgkin ou les lymphomes non Hodgkiniens. (16)

Les principaux syndromes myéloprolifératifs (SMP) en question sont ceux à Chromosome Philadelphie négatifs, c'est-à-dire la polyglobulie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle (TE), les fibroses médullaires idiopathiques et autres syndromes myéloprolifératifs non classifiés. Il est important à noter qu'un SMP peut exister sous une forme occulte ou fruste, sans anomalie évocatrice du sang périphérique, ne révélant leur expression qu'au fur et à mesure de leur évolution. Le diagnostic de SMP est compliqué et requiert l'association de plusieurs critères diagnostiques, en particulier une polyglobulie au cours de la maladie de Vaquez ou la thrombocytose lors de la thrombocythémie essentielle. Cependant ces modifications hématologiques périphériques sont souvent masquées par l'hémodilution, les saignements occultes et l'hypersplénisme consécutifs à l'HTP



(118,119). De plus l'existence d'une splénomégalie est un signe clinique aspécifique (43) . Ainsi Chait et al ont constaté que l'association d'une splénomégalie marquée (>5cm) et d'un compte plaquettaire  $>200 \times 10^3$  est un critère faiblement sensible mais hautement spécifique de SMP. Dans le passé, plusieurs méthodes ont été évaluées pour tenter de mettre en évidence les SMP occultes. Ainsi la biopsie ostéo-médullaire (BOM) est considérée comme un examen de référence pour mettre en évidence un SMP latent, en objectivant la présence de clusters de mégacaryocytes anormaux. L'interprétation est complétée par des études cytogénétiques (119,120,121). Durant les années 80 et jusqu'au début des années 2000, l'utilisation de la culture des précurseurs des érythroblastes (EEC), qui retrouve en cas de SMP des colonies érythroblastiques endogènes spontanées capables de se développer dans un milieu pauvre en érythropoïétine, a démontré sa valeur comme indicateur de SMP occultes, et ainsi facilité l'approche diagnostique (118,122). Néanmoins leur analyse est spécialisée, disponible dans très peu de centres, non complètement standardisée et de signification incertaine en l'absence de confirmation histologique à la BOM (121,122). Récemment, une grande avancée a été la découverte d'une mutation 47 ponctuelle de la Janus kinase 2 (JAK2) (V617F), très fortement associée à l'existence de SMP déclarés ou latents, et facilement identifiable. Cette mutation JAK2 entrainerait une hématopoïèse exagérée liée à une hypersensibilité à l'érythropoïétine et une indépendance par rapport aux facteurs de croissance (123). Elle apparait de plus comme hautement spécifique d'un SMP (121). Ainsi la recherche de cette mutation s'est ajoutée dans les guidelines comme critère diagnostique majeur des syndromes myéloprolifératifs (124).

✓ **Infections chroniques:**

✚ **VIH:**

La survenue d'une thrombose veineuse est classiquement rapportée au cours de l'infection à VIH faisant suggérer un état pro-thrombotique de l'infection à VIH. L'atteinte du versant artériel, bien que rare est de plus en plus rapportée. Ces accidents thrombotiques seraient multi-factoriels dus à un état d'hypercoagulabilité provoqué par le VIH lui-même par le biais notamment d'une baisse de la protéine C, un état inflammatoire prolongé dû aux infections opportunistes et par l'effet iatrogène des antiprotéases. Le pronostic actuel de l'infection à VIH s'est considérablement amélioré avec l'avènement de la trithérapie mais au prix de complications notamment thrombogènes liées au terrain et aux effets secondaires des antirétroviraux avec en particulier le risque thrombogène direct des antiprotéases.(125)

✚ **CMV :**

La survenue de thromboses inexplicées, notamment en contexte fébrile, fait évoquer de nombreuses hypothèses mais la responsabilité du CMV n'est pas toujours évoquée avec ou sans induction d'antiphospholipides. La physiopathologie de ces thromboses reste floue même si l'inflammation et l'activation de la coagulation sont toujours suspectées. Certaines hypothèses et notamment la modification de la réponse immunitaire associée à l'induction d'antiphospholipides restent aujourd'hui peu explorées. Les patients immunocompétents avec primo-infection à CMV représentent un groupe homogène avec une présentation clinique similaire généralement adressés aux urgences pour un tableau infectieux aigu correspondant à une entité nosologique probablement sous-estimée. Que ce soit par le biais d'une primo-infection ou d'une réactivation, le CMV peut être responsable de thromboses de sièges inhabituels, multiples et parfois répétées. En conséquence,

des manifestations atypiques lors d'une infection à CMV devront facilement faire évoquer une origine vasculaire. Identifier l'infection à CMV comme facteur déclenchant peut avoir une importance majeure sur la prise en charge. Il faut aussi noter l'association fréquente avec la présence d'anticorps antiphospholipides temporaires qui ne doivent pas trop vite orienter vers un syndrome des antiphospholipides.(126)

✓ **Syndrome de Lemierre ou septicémie post-angine**

Associe classiquement une septicémie à *Flusobacterium necrophorum*, une thrombose de la veine jugulaire interne et des abcès pulmonaires au décours d'une infection oropharyngée. Des thromboses veineuses des veines pelviennes, de la veine cave inférieure ou du tronc porte satellites de foyers infectieux locorégionaux ont été décrites, évoquant des variants du syndrome de Lemierre. L'utilisation d'un traitement anticoagulant est controversée et, est réservée au cas d'extension de la thrombose malgré l'antibiothérapie.(127)

✓ **Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : Maladie de Crohn et la réctocolite hémorragique**

Les accidents thrombotiques survenants au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin relient de mécanismes souvent additifs, multiples, tels la chirurgie les infections les poussées inflammatoires de la maladie, certaines médications, certains facteurs procoagulants ou nutritionnels ou encore les thrombophilies(notamment mutation Leiden, mutation du gene de la prothrombine, hyperhomocystéinémie).(128)

Au cours de la maladie de Crohn (MC) les thromboses vasculaires sont une préoccupation pratiquement contemporaine de la description princeps de la maladie(129). Des lésions vasculaires intestinales et mésentériques ont été décrites sur des pièces opératoires et apparaissent comme des événements précoces dans la

chronologie des lésions tissulaires crohniennes(130). De plus les granulomes caractéristiques de la MC étaient décrits majoritairement au contact de ces vaisseaux(131). Ces constatations ont alors conduit le groupe de Wakefield *et al* à postuler que la MC était une vascularite granulomateuse responsable d'infarctissements par microthrombi capillaires ou veinulaires. Poursuivant leurs investigations, ces auteurs ont proposé sur des arguments directs (microscopie électronique, immunocytochimie, hybridation in situ) et épidémiologiques, que cette vascularite était secondaire à la persistance d'un paramyxovirus, plus précisément celui de la rougeole, au niveau vasculaire intestinal du fait d'une infection primaire prolongée ou de l'utilisation de vaccins vivants atténués(132) . Si les constatations morphologiques n'ont pas été remises en cause, cette thèse extrêmement séduisante n'a pas été confirmée au plan infectieux(133) . Certains cependant ont proposé d'utiliser l'héparine comme agent thérapeutique dans la MC(134), aidés en cela par les résultats préliminaires encourageants obtenus dans la rectocolite hémorragique mais infirmés depuis par une étude contrôlée(135). Alors la thrombose est-elle vraiment coupable des lésions de la MC ? Il faut reconnaître que la découverte récente de mutations du gène codant pour la protéine Nod 2 chez 20 % des sujets atteints de MC (136,137) et des fonctions de cette protéine comme agent de signalisation de l'activation des monocytes intestinaux par les lipopolysaccharides (138) ternissent cette hypothèse.

Les épisodes thrombo-emboliques sont en effet habituellement attribués, au cours de la MC, au concept général « d'état d'hypercoagulabilité ». En l'absence habituelle d'un anticoagulant circulant, les anomalies de l'hémostase qui ont été décrites n'ont pas été étudiées de façon simultanée et exhaustive chez un même groupe de malades. Le concept d'hypercoagulabilité recouvre donc le plus souvent des réalités biologiques partielles et très inhomogènes au point que, pour Hudson *et*

a/.(139), 93 % des malades atteints d'une MC auraient au moins une anomalie de l'hémostase, discipline peu familière au gastro-entérologue, voire source de pénibles souvenirs de cascades d'événements. Schématiquement, les anomalies de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse qui ont été décrites (140) sont le plus souvent secondaires à la phase inflammatoire locale et générale de la MC, et plus particulièrement aux médiateurs biologiques, lipidiques (thromboxane A<sub>2</sub>, facteur d'activation plaquettaire) et peptidiques (interleukines 1, 6, 8). Cela est le cas pour l'hémostase primaire, qu'il s'agisse de la thrombocytose, de l'activation des plaquettes sanguines ou de leur agrégation. C'est également le cas d'anomalies de la coagulation, comme l'abaissement des taux sériques d'antithrombine III ou de facteur XIII du fait de l'entéropathie exsudative ou de leur consommation dans le territoire mésentérique, de la synthèse hépatique accrue des facteurs V et VIII et de l'augmentation de formation de thrombine dont témoigne la présence en excès de fibrinopeptides 1 et 2 par exemple. Tous ces paramètres semblent en fait modifiés du fait de l'inflammation locale et ont donc été logiquement trouvés corrélés à l'activité de la MC et à son étendue (141). En revanche, les anomalies congénitales portant sur la protéine C, la protéine S ou la résistance accrue à la protéine C par mutation Leiden du Facteur V se sont révélées non différentes de la population générale. La pierre angulaire de ces états biologiques d'hypercoagulabilité serait l'endothélium vasculaire mésentérique modifié sous l'effet des médiateurs de l'inflammation. L'article de Maire et al (142) illustre un tout autre aspect du risque d'hypercoagulabilité auquel expose la MC. L'hyperhomocystéinémie observée ici chez 52 % des malades étudiés n'était corrélée ni à l'activité de la maladie ni à l'intensité du syndrome inflammatoire biologique. Cette anomalie qui expose aux risques de thromboses artérielle ou veineuse n'est trouvée que dans 5 à 7 % de la population générale. Ce travail confirme la prédominance masculine de ce déficit au

cours de la MC et son association à une carence en cobalamine, sans pouvoir confirmer la carence en folates conjointe signalée dans une précédente série incluant également un grand nombre de malades (140). Surtout, ce travail suggère fortement qu'il existe un lien entre hyperhomocystéinémie et tabagisme actif.

Il invite ainsi à deux mesures thérapeutiques simples dans leur principe même en dehors des poussées de la MC :

- vérifier les taux plasmatiques de cobalamine et folates pour corriger un éventuel déficit ;
- obtenir, par une patiente insistante, le sevrage tabagique dont l'effet bénéfique a, au demeurant, été déjà démontré par la même équipe sur l'évolutivité de la MC (143).

Ces mesures devraient venir en complément de la prescription d'héparine de bas poids moléculaire chez les malades en poussée de MC, en particulier en cas d'alitement ou de réduction de la mobilité ou de thrombocytose sanguine, pour prévenir une thrombose alors témoin de la maladie.

Il reste à démontrer la responsabilité directe de l'hyperhomocystéinémie dans la genèse des thromboses veineuse ou artérielle au cours de la MC, ce que ne permettent pas les travaux publiés à ce jour (140,142) du fait de leur caractère rétrospectif.

✓ **Maladie de système :**

Certaines maladies de système comme le lupus peuvent être à l'origine de TVP et s'associent à la présence d'anticorps antiphospholipides.

La maladie de Behçet donne des TVP très proximales localisées typiquement à la veine cave inférieure et à la veine cave supérieure. C'est une maladie inflammatoire de système, d'étiologie inconnue, caractérisée par une aphtose buccale et des ulcérations génitales récidivantes, une uvéite avec hypopion, et une vascularite

diffuse pouvant atteindre les systèmes artériels et veineux. Ainsi les thrombophlébites superficielles sont une des plus fréquentes manifestations vasculaires de la maladie, alors que l'atteinte des gros vaisseaux est plus rare.(144)

La maladie de Buerger donne des thromboses veineuses superficielles.

✓ Les érysipèles avec lymphangite peuvent favoriser l'apparition de thrombose.(16)

✓ L'hémoglobinurie paroxystique nocturne ou la maladie de Marchiafava-Micheli :

C'est une affection acquise rare caractérisée par une anémie hémolytique intravasculaire avec neutropénie, thrombocytopénie et hypersensibilité à l'action du complément. Il s'agit d'une affection associée aux thromboses veineuses pouvant atteindre des localisations diverses(membres, veines spléniques, veine porte, et sus hépatiques). Le diagnostic biologique repose aujourd'hui sur la cytométrie de flux qui permet de mettre en évidence le déficit en antigènes CD55 et CD59 (43). Il n'existe pas de traitement curatif. Les anticoagulants (AC) sont recommandés si le taux de plaquettes est correct. Les traitements immunosuppresseurs comme la ciclosporine et les inhibiteurs du complément sont efficaces notamment sur la pancytopénie, de même que les androgènes. Les corticoïdes réduisent l'hémolyse mais n'améliorent pas la pancytopénie. Le traitement le plus efficace est finalement la greffe de moelle osseuse réalisée en cas d'aplasie sévère.(145)

### c. Que faire en pratique?(146)

Avant d'envisager un bilan, il faut rechercher les différentes conditions cliniques. L'existence d'une de ces conditions n'exclut cependant pas forcément la nécessité de faire un bilan d'hémostase. En effet, comme nous l'avons déjà souligné, les anomalies héréditaires prédisposant à un risque de MTEV s'expriment souvent lorsqu'un facteur déclenchant additionnel est présent.

Il ne nous semble pas possible de définir une attitude valable pour tous les patients car nous pensons que seule une approche individuelle intégrant l'anamnèse familiale, l'anamnèse personnelle, le statut (présence d'un syndrome post-thrombotique, obésité, varices, etc.) et les souhaits du patient permet de préciser qui est à même de bénéficier le plus d'un bilan. De plus, nous manquons d'études prospectives et randomisées comparant le devenir et l'efficacité d'une prophylaxie ou d'un traitement antithrombotique chez les patients avec MTEV et une ou des anomalies de l'hémostase par rapport à des patients avec MTEV mais sans anomalie découverte lors d'un bilan. Nous n'avons pas non plus d'étude comparant la durée ou l'intensité du traitement chez les patients avec une histoire de MTEV et une anomalie héréditaire. Finalement nous ne disposons pas d'études prospectives établissant l'incidence de MTEV chez des patients asymptomatiques, mais porteurs d'une anomalie et appartenant à des familles thrombophiles. Des études sont en cours pour répondre à ces questions essentielles et préciser qui est à même de bénéficier d'un bilan.

On considère qu'une anamnèse familiale est positive quand il y a au moins un parent du premier degré ou deux parents du second degré atteints. Il nous semble important de souligner que le fait d'avoir des TVP-EP séparées par de longues périodes asymptomatiques n'est pas un argument contre un facteur de risque génétique. En effet, chez la plupart des patients, une thrombose se manifeste lorsqu'un facteur déclenchant additionnel est présent. Le critère de l'âge fait l'objet de controverses. La tendance est de limiter le bilan aux gens de moins de 45 ans, mais il a été montré que, chez les patients âgés avec une première MTEV, la prévalence de r-PCa est augmentée. Une thrombose dans un site inhabituel (veine mésentérique par exemple) devrait également faire songer à un bilan de



thrombophilie, mais aussi à rechercher d'autres affections comme une polycythemia vera ou une hémoglobinurie paroxystique nocturne.

L'anamnèse devra orienter si le bilan peut être partiel ou non. Par exemple, si l'anamnèse familiale révèle une thrombophilie marquée, on recherchera principalement les mutations des facteurs V et II ainsi que les déficits en inhibiteurs. Si le bilan ne révèle rien, on pourra le compléter par la recherche d'une hyperhomocystéinémie, bien qu'il existe encore certains doutes sur l'opportunité d'effectuer ce dosage. L'association de thromboses (veineuse et/ou artérielle) et d'avortements spontanés devrait faire évoquer un possible syndrome aPL. Dans ce cas-là, il n'est pas utile de faire tout le bilan, une demande sélective d'aPL étant probablement suffisante.

d. **Qui devrait effectuer le bilan de thrombophilie ?** (146)

En raison de la sélection nécessaire des patients et des difficultés de faire et d'interpréter certains tests, un bilan devrait être confié à une structure spécialisée dans ce domaine. Lorsqu'une anomalie est détectée, il est important de refaire l'examen pour confirmer le diagnostic et, en cas de possible déficit héréditaire, une enquête familiale peut être discutée.

Une approche combinée clinique et biologique tenant compte de l'histoire du patient et de sa famille, de la prévalence des anomalies, de la sensibilité et de la spécificité des tests devrait permettre de décider quels sont les examens les plus appropriés pour un patient donné. Les recommandations actuelles ont besoin d'être continuellement adaptées puisque nous manquons d'études de prophylaxie primaire et secondaire et que tous les facteurs génétiques (délétères ou protecteurs) et leurs interactions ne sont pas encore connus.

### **1.2.2. Autres facteurs étiologiques :**

#### **a. Médicaments :**

- Oestroprogestatifs
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- Traitement Hormonal substitutif de la ménopause
- Chimiothérapies

#### **b. Maladies cardio-vasculaires :**

- Infarctus du myocarde
- Insuffisance cardiaque
- cœur pulmonaire chronique
- Artériopathie décompensée
- Moignon d'amputation
- Insuffisance veineuse chronique

#### **c. Compression veineuse :**

- Syndrome de Cockett
- Syndrome du soléaire
- Obésité (IMC>30)

### **1.3. Etiologies spécifiques des thromboses veineuses à siège particulier :**

#### **1.3.1. Thromboses veineuses du membre supérieur :**

La répartition étiologique des thromboses des membres supérieurs est très variable. Deux grands groupes étiologiques doivent être distingués : les phlébites primitives sans étiologies facilement décelables et les phlébites secondaires dont la cause est souvent évidente.

#### **a. TVP primitives ou idiopathiques du membre supérieur :**

✓ Phlébites d'effort : La thrombose est favorisée par une position particulière maintenue de manière prolongée (activité sportives diverses : moto, basket, natation ; ou activités manuelles comme la traction ou le port

d'objet lourds...). Ces phlébites sont directement liées à un rétrécissement de l'espace physiologiquement étroit qu'est la traversée cervico-thoraco-brachiale. Les contraintes hémodynamiques imposées à la veine sous-clavière amènent à la thrombose veineuse dans certains cas sans que le défilé soit, a proprement parlé, pathologique(147)

✓ Syndrome du défilé thoraco-brachial : Si ce syndrome constitue près de la moitié des TVP du membre supérieur, moins de 5 % des syndromes de la traversée cervico-thoraco-brachiale se compliquent de TVP. Il impose la recherche d'une cause locale (une côte surnuméraire, anomalies musculaires) (147).

Le début clinique de la phlébite est généralement brutal. On retrouve à l'interrogatoire des signes de compression veineuse, souvent unilatéraux, du côté du bras dominant, avec sensation de pesanteur, crampes, œdème du bras, cyanose de l'avant bras et de la main, augmentation de la circulation collatérale veineuse dans certaines positions. Ces signes sont éventuellement associés à des signes artériels ou neurologiques : paresthésies, douleurs, fatigabilité et faiblesse de la main, syndrome de Raynaud, claudications ischémiques d'effort, abolition des pouls distaux et/ou apparition d'un souffle sus-claviculaire lors de manœuvres positionnelles du bras (148).

La manœuvre des chandeliers constitue le test le plus fiable pour suspecter une compression dans le défilé thoraco-brachial, elle consiste à maintenir le bras en abduction à 90° et en rotation externe, l'avant bras fléchi à 90° pendant que la tête est tournée du côté opposé. Dans cette position, les espaces interscalénique et costo-claviculaire sont rétrécis. Si l'artère sous clavière et le tronc inférieur du plexus brachial sont comprimés, le patient ressent des douleurs et des paresthésies dans le bras puis dans l'avant bras et la main. Si aucun symptôme typique n'est retrouvé, il est demandé d'ouvrir et fermer les poings pendant 3 minutes. Cette manœuvre est

considérée comme positive si le patient ressent fatigue et douleur dans la main et l'avant bras, le relâchement du bras pour réduire l'inconfort confirmerait le diagnostic (149).

L'angioscanner et l'IRM de la traversée cervico-thoraco-brachiale semblent être des examens utiles pour déterminer les zones de compression de la veine ou de l'artère sous clavière dans la traversée (116).

Le traitement initial d'un syndrome du défilé thoraco-brachial est le plus souvent physiothérapique. Une résection de la première côte peut être proposée mais la discussion se fait au cas par cas (147).

✓ Phlébites idiopathiques spontanée où aucune cause n'est retrouvée malgré un bilan étiologique complet (scanner thoracique, recherche d'une hémophilie constitutionnelle ou acquise, recherche d'une côte surnuméraire ou d'un syndrome du défilé thoraco-brachial).(148)

#### **b. TVP secondaires du membre supérieur :**

##### ✓ Causes locales et régionales :

➤ Phlébites sur cathéter : Les cathétérismes centraux (voie veineuse centrale, chambre implantable, pacemaker...) constituent la première cause de TVP du membre supérieur (147). Différents éléments augmentent la thrombogénicité des cathéters : leur calibre, le type de matériel utilisé (les cathéters en silicone seraient moins pourvoyeurs de thrombose que les cathéters en polyuréthane), le nombre de ponctions requises pour leur mise en place, la composition des perfusions(148).

Le traitement consiste en l'ablation du cathéter et traitement anticoagulant classique.

➤ Thrombophlébites chimiques : Elles sont le fait d'injections intraveineuses chez des toxicomanes.

- Compressions – lésions traumatiques : Il s'agit de compressions de la veine sous clavière par fracture ou cal de la clavicule, par des hématomes des parties molles, ou par un abord chirurgical direct (148).

✓ Causes générales :

Représentées essentiellement par les cancers, hémopathies, et les troubles congénitaux et acquis de l'hémostase.(148)

**1.3.2. Thromboses veineuses superficielles :**

Il existe des varices connues : thrombose variqueuse (75% des cas). Les signes cliniques de thrombose veineuse superficielle siègent au niveau du membre variqueux de jambe, veine collectrice de cuisse (17). La

varicophlébite est rarement associée à une TVP et le risque embolique est faible(150,151). L'intensité de la douleur réclame un geste thérapeutique.

Il n'existe pas de varices : thrombose veineuse superficielle (TVS) sur veines saines (17). Une thrombophlébite peut survenir après une injection intraveineuse d'une substance irritant la paroi veineuse) ou être consécutive à la pose d'un cathéter (150). Un échodoppler veineux doit être pratiqué pour détecter l'association à une TVP, fréquente dans ce contexte et source d'embolie pulmonaire. Il faut ensuite rechercher une cause générale : cancer (un cas sur cinq), maladie de Buerger, maladie de Behcet, pathologie auto-immune, maladies hématologiques, anomalies de la coagulation(17).

**1.3.3. Tronc porte :**

La thrombose de la veine porte peut être primitive comme elle peut survenir sur un terrain de cirrhose. Il s'agit d'une entité rare d'incidence inférieure à 1/100 000 mais sa survenue sur une cirrhose sous-jacente constitue une complication assez fréquente avec une prévalence entre 10 et 15 %.(152)

Les estimations de risque reposent principalement sur la plus grande étude prospective et les directives EASL (153,154). Les patients peuvent avoir plus d'un facteur de risque au moment du diagnostic (Les patients avec un facteur de risque local peuvent également avoir un facteur de risque systémique).

**Tableau 11 : Facteurs de risque étiologiques communs dans la thrombose veineuse portale avec ou sans cirrhose selon les directives EASL**

Facteurs de risque étiologique commun dans la thrombose veineuse portale sans cirrhose	Facteurs de risque étiologique commun dans la thrombose veineuse portale avec cirrhose
<p>Trouble systémique : (50–60% des cas) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Néoplasmes myéloprolifératifs(Thrombocytémie essentielle, Myélofibrose primitive, Polycythémie virale)</li> <li>• Mutation Jack2 V617F</li> <li>• Malignité</li> </ul> <p>Thrombophilie héréditaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome des antiphospholipides</li> <li>• Hémoglobinurie paroxystique nocturne</li> </ul> <p>Autres facteurs de risques systémiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie autoimmune et vascularite</li> <li>• Maladie inflammatoire de l'intestin</li> <li>• Grossesse</li> <li>• Supplémentation Hormonale exogène</li> </ul>	<p>Trouble systémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension portale avancée avec vitesse de débit portal réduite</li> <li>• Malignité</li> </ul> <p>Thrombophilie héréditaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur 5 de Leiden</li> <li>• Mutation du gene G20210A de la prothrombine</li> </ul> <p>Thrombophilie acquise :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur 8 augmenté</li> <li>• Déficit en protéine C, S et antithrombine</li> </ul> <p>Autres facteurs de risques systémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stéatose hépatique non alcoolique</li> <li>• Autres facteurs extrinsèques</li> </ul>
<p>Local (20–50% des cas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection intra abdominale (pancréatite, cholécystite, diverticulite)</li> <li>• Traumatisme</li> <li>• Malignité abdominale</li> <li>• Chirurgie(splénectomie, whipple...)</li> </ul>	<p>Local :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignité abdominale</li> <li>• Chirurgie intra abdominale( Hépatectomie, shunt chirurgical)</li> <li>• TIPS</li> </ul>

Les étiologies des thromboses portes sont multiples. L'exploration de la thrombose porte, quel que soit le terrain de sa survenue, doit s'acharner à éliminer une néoplasie sous-jacente notamment en cas de cirrhose.(152)

## **2. Thromboses artérielles :**

Il peut s'agir d'une atteinte inflammatoire de la paroi artérielle avec ou sans composante systémique, d'une maladie non inflammatoire de la paroi artérielle ou d'une maladie thrombotique sur artères saines, l'athérothrombose étant plus rare chez le sujet de moins de 40 ans.(155)

La survenue d'un événement thrombotique artériel ambulatoire chez un sujet jeune justifie entre autres la réalisation d'un bilan de thrombophilie visant à identifier l'étiologie sous-jacente et à définir le risque de récurrence thrombotique et ainsi le type et la durée du traitement anticoagulant.

Cependant les étiologies sont représentées essentiellement par :

### **2.1. Les thrombophilies:**

#### **2.1.1. Thrombophilie constitutionnelle (héréditaire) :**

Les marqueurs de thrombophilie sont des facteurs de risque établis de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), mais leur association avec les événements thrombotiques artériels reste un sujet de controverse. (156)

Il n'y a pas suffisamment d'évidences prouvant que la découverte d'un des marqueurs de thrombophilie étudiés soit un facteur prédictif majeur de la survenue d'événements artériels. Les analyses indiquent cependant que la thrombophilie peut jouer un rôle dans la pathologie artérielle, surtout chez les patients jeunes. De même, la réocclusion précoce après revascularisation pourrait être liée chez certains individus à la présence d'une thrombophilie. L'anticoagulation pourrait être préférable à l'antiagrégation plaquettaire chez ces patients, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.(156)

a. **Déficit homozygote en antithrombine de type II HBS (99Leu-Phe) : une cause rare de thromboses artérielles récidivantes :**

De très rares cas de thromboses artérielles récidivantes sont décrits, principalement chez des enfants ou adultes jeunes.(157)

L'expression clinique des déficits en AT comporte essentiellement des accidents veineux (158). Toutefois, une prévalence élevée d'accidents thrombotiques artériels est rapportée dans la littérature avec les déficits homozygotes de type HBS (158). Ces accidents artériels surviennent principalement chez des enfants ou adultes jeunes. La mutation Leu99Phe de l'AT a été initialement rapportée dans les pays de l'Est de l'Europe. Le dépistage intrafamilial doit être secondairement réalisé.

L'indication du bilan biologique de thrombophilie (constitutionnelle ou acquise) au cours des thromboses artérielles pose également problème. En effet, chez le sujet jeune présentant des manifestations artérielles d'origine thrombotique, récidivantes, sans étiologie embolique ou traumatique évidente, une thrombophilie doit être recherchée (159, 160). Devant ces thromboses artérielles, les antécédents familiaux thrombotiques artériels et veineux doivent systématiquement être colligés.

Plusieurs études relatent des déficits en inhibiteur physiologique de la coagulation avec une fréquence allant de 8 à 45 % dans des populations jeunes présentant une ischémie de membre, avec une forte représentation des déficits en protéines C et S (159,160) et peu de déficit en AT. Récemment, une étude de cohorte retrouvait une augmentation du risque d'évènements artériels liés aux déficits en protéines C et S avant l'âge de 55 ans, en comparaison avec les membres de la famille sans déficit, alors que cela n'était pas significatif au cours des déficits en AT (161).

Devant la survenue de thromboses artérielles récidivantes, inexpliquées, atypiques chez des sujets jeunes, il convient de rechercher les facteurs de risques



cardiovasculaires classiques, les causes emboliques, traumatiques, toxiques, systémiques (maladie de Behçet, syndrome des anti-phospholipides, etc.)... Mais lorsque ce premier bilan est négatif, il faut penser à rechercher des facteurs biologiques de thrombophilie constitutionnelle, surtout s'il existe des antécédents personnels ou familiaux thrombotiques veineux.(162)

**b. Hyperhomocystéinémie :**

L'hyperhomocystéinémie est un marqueur de risque biologique retrouvé en cas d'événement thrombotique veineux et plus rarement artériel aigu. Les conséquences pouvant être lourdes, une stratégie diagnostique efficace est nécessaire pour optimiser la prise en charge.(163)

Il s'agit d'un marqueur de risque thrombotique artériel aigu (164) dont le niveau de risque est proportionnel à l'importance de l'hyperhomocystéinémie. Si l'impact sur le risque thrombotique est souvent modeste, les hyperhomocystéinémies détectées étant le plus souvent modérées, ce facteur de risque biologique présente la particularité d'être potentiellement réversible et accessible à un traitement vitaminique. L'autre particularité de l'hyperhomocystéinémie est qu'elle est à la fois un facteur de risque d'athérome mais aussi thrombotique veineux pouvant suggérer un lien physiopathologique entre pathologies artérielles et veineuses.(165)

L'hyperhomocystéinémie est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire notamment avec une majoration du risque thrombotique artériel au long cours (artériopathie des membres inférieurs et à moindre degré coronaropathie) (166,167).

**c. Dysfibrinogénémie: Une cryofibrinogénémie (CF) essentielle: Une cause inhabituelle de thromboses artérielles périphériques :**

Les CF représentent 10 % des cryoprotéines (168,169). Contrairement aux cryoglobulines qui précipitent à froid dans le plasma et le sérum, les CF ne s'observent que dans le plasma.

Le diagnostic repose sur une présentation clinique suggestive, la mise en évidence d'une CF plasmatique sans cryoglobulinémie, une biopsie cutanée évocatrice (montrant une vasculopathie pauci inflammatoire avec occlusion par des thrombi éosinophiles, des dépôts de cryofibrinogène et parfois une nécrose dermique) et une imagerie montrant une vasculopathie thrombosante des artères de moyen et petit calibre. Les CF sont classées en deux types : une forme essentielle et une forme secondaire (170). Les formes secondaires comportent les CF associées aux maladies auto-immunes et inflammatoires, au diabète, aux cancers, aux hémopathies, et aux infections (168). Les CF essentielles sont rares et ne représentent que 7 % des CF dans l'étude de Saadoun et al. (168).

Les complications thrombotiques des CF seraient dues à des anomalies de la fibrinolyse permettant le dépôt du cryofibrinogène et de la thrombine conduisant à des occlusions dans les artères de petit et moyen calibre ; augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI-1, 2-macroglobuline et 1-antitrypsine), et temps de lyse des euglobulines très allongé (168,170). La plupart des données concernant le traitement des CF proviennent de cas cliniques isolés ou de petites séries de patients. En l'état des connaissances actuelles, le traitement des CF repose sur les antifibrinolytiques, les corticoïdes et les antiagrégants plaquettaires. Les fibrinolytiques (altéplase ou streptokinase) restent la base du traitement dans les formes graves (168).

Après la phase aiguë, un relais par stanozolol, stéroïde androgénique dérivé de la testostérone qui possède des effets profibrinolytiques, peut être proposé (170). Des effets secondaires tels qu'un hirsutisme, une rétention hydro-sodée, de l'acné, une perturbation du bilan hépatique ou une hypertriglycéridémie peuvent limiter son utilisation prolongée. Les immunosuppresseurs (azathioprine surtout) peuvent être bénéfiques, particulièrement dans les formes secondaires (170). Les CF, entités à rajouter aux autres cryopathies (cryoglobulinémie et agglutinines froides) doivent être connues des internistes, recherchées dans de bonnes conditions et évoquées face à des thromboses artérielles périphériques inexplicables et des manifestations d'urticaire au froid associées à des lésions nécrotiques cutanées.

### **2.1.2. Thrombophilies acquises:**

#### **a. Maladie de Behçet:**

L'atteinte artérielle au cours de la maladie de Behçet est plus rare (2,2 à 7 % selon les séries) que l'atteinte veineuse mais sa fréquence est vraisemblablement sous-estimée si l'on tient compte des données autopsiques où l'atteinte artérielle est estimée à 34 % (172). Elle peut entraîner des manifestations cliniques graves et engager le pronostic vital (173,174). L'atteinte des gros vaisseaux artériels (pulmonaires, hépatiques, cérébraux et abdominaux) est corrélée à une mortalité plus importante (estimée à 70 % à dix ans) (175,176) et présente la particularité d'être plurifocale (177). L'atteinte artérielle peut être inaugurale de la MB, mais souvent elle survient trois à 25 ans après le début de la maladie, en général après l'atteinte veineuse à laquelle elle est souvent associée (173,177). Elle peut intéresser tous les territoires artériels avec une prédilection pour l'aorte abdominale et les artères pulmonaires (174,178). Pour ces dernières, il peut s'agir de thromboses, de

sténoses mais surtout d'anévrismes qui exposent à la rupture avec hémoptysie le plus souvent mortelles (174,179,180,181).

Les thromboses des artères pulmonaires sont plus rares, et peuvent être asymptomatiques. Elles entraînent un tableau d'occlusion artérielle aiguë et peuvent coexister avec des anévrismes (anévrismes thrombosés) (182,183).

L'atteinte des artères à destinée cérébrale, contrairement à l'atteinte veineuse reste rare. Les anévrismes sont plus fréquemment observés que les thromboses (184,185).

La physiopathologie de l'atteinte vasculaire artérielle au cours de la MB, comme celle de la maladie elle-même, demeure mal connue. Certains auteurs pensent que le substratum anatomique de ces lésions artérielles sont les anomalies de la paroi artérielle impliquant en particulier les facteurs pariétaux (179,186). Le rôle favorisant d'un traumatisme local a été souligné tel que la survenue d'un anévrisme au point de ponction artérielle lors de la réalisation d'une artériographie, de la mesure des gaz du sang ou lors de traumatisme (174,187,188). L'implication d'une hypercoagulabilité sanguine n'est pas clairement établie (179,189,190). Aucune corrélation significative claire n'a été établie entre thrombose et anticorps antiphospholipides (191,192).

**b. Syndrome des antiphospholipides :**

L'association entre aCL, a2GPI, LA et la survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle est clairement définie (193). La présence d'aPL expose également le patient à une augmentation du risque de rechute thrombotique de l'ordre de 29 à 37 % (194,195). Classiquement, la rechute touche le même type de vaisseau, mais des cas de thromboses artérielles après une thrombose veineuse profonde, et inversement, ont été décrits.

Les artères peuvent également être atteintes, qu'il préexiste ou non des lésions athéromateuses. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques constitués (AVC) ou transitoires (AIT) sont les événements artériels les plus souvent rapportés, avec une fréquence estimée à 31 % au cours du SAPL (196). Les patients atteints de SAPL sont en moyenne dix ans plus jeunes, soit âgés de moins de 45 ans, qu'usuellement lors de la survenue d'un premier AVC/AIT et présentent en moyenne moins de facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels. Le territoire carotidien est le plus fréquemment touché, mais l'ensemble des territoires artériels peut être atteint. On parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec un livedo racemosa, c'est-à-dire un livedo à grosses mailles ouvertes. Ce syndrome est associé aux aPL dans 41 % des cas (197).

Les aPL constituent également des facteurs de risque indépendants de survenue d'un infarctus du myocarde (IDM). La persistance d'un titre élevé d'aCL constitue même un facteur de risque indépendant de récurrence d'événement cardiaque conférant un risque relatif équivalent à celui d'un tabagisme actif ou d'un diabète (198). Si la recherche systématique d'aPL chez tout patient victime d'un IDM n'est pas indiquée, en revanche elle est nécessaire dans les conditions suivantes : sujet d'âge inférieur à 45 ans, antécédents de thrombose artérielle ou veineuse ou de pertes fœtales à répétition, et ceux ayant des antécédents familiaux de maladies auto-immunes, particulièrement le LES.

## **2.2. Accès artériels fémoraux percutanés:**

Les complications des accès artériels fémoraux percutanés restent encore de nos jours une importante source de morbidité lors des procédures endovasculaires cardiologiques, artérielles périphériques ou toute autre intervention nécessitant un abord artériel fémoral.

L'occlusion artérielle ou la dissection secondaire à l'accès fémoral percutané sont des complications rares (incidence < 0,5 %) (199) mais qui doivent être reconnues et traitées rapidement en raison de la menace potentielle qu'elles représentent pour le MI concerné. L'occlusion artérielle résulte souvent d'une lésion au point d'entrée (dissection, sténose ou thrombose) ou de l'embolisation de matériel lors des manipulations de cathéters. Les manifestations cliniques sont la douleur, la pâleur, les paresthésies, l'absence de pouls palpable et la parésie. La réalisation d'une imagerie par ED, angio-CT ou d'une artériographie permet de rapidement caractériser la lésion à l'origine des symptômes et de guider la prise en charge qui dépendra de l'étiologie, de la gravité et du site d'occlusion ainsi que du plateau technique et des compétences locales à disposition dans le centre prenant en charge le patient.(200)

### **2.3. Maladie de Horton : (201)**

La maladie de Horton survient surtout chez des personnes âgées. C'est une artérite géantocellulaire de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe, en particulier l'artère temporale. Le caractère superficiel de ce segment artériel fait de la biopsie d'artère temporale le site classique du prélèvement à visée diagnostique. Les lésions prédominent au niveau de la partie interne de la média et comportent une infiltration inflammatoire macrophagique et lymphocytaire avec une réaction géantocellulaire inconstante. Il s'y associe constamment une tendance thrombosante avec occlusion complète ou incomplète de la lumière artérielle.

L'association étroites entre thrombose et inflammation semblent avoir 2 étiologies potentielles:

- La destruction structurelle vasculaire induite par la vasculite : effet local
- L'inflammation elle-même : effet local et systémique

**Tableau 12 : Lien entre inflammation et thrombose au cours de la maladie de Horton**

Thrombose → Inflammation	Inflammation → Thrombose
<p>↑ cellules endothéliales circulantes exprimant FT (corrélation avec activité de la maladie) → Survenue de thromboses à distance des régions atteintes par la vasculite</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombine ↑ expression de P-sélectine, une molécule d'adhésion impliquée dans le trafic leucocytaire</li> <li>– Taux de P-sélectine soluble ↑ dans TVP et ↓ avec anticoagulation</li> <li>– Dans modèles primates : inhibition P-sélectine favorise la résolution des thromboses veineuses comme le fait l'énoxaparine</li> </ul>
<p>Cytokines circulantes induisent expression FT sur cellules endothéliales et monocytes intacts</p>	<p>Activation plaquettes par facteurs endothéliaux (TXA2, vWF), PAF ou thrombine – ↑ P-sélectine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– production MCP-1, IL-6 et IL-8 via CD40L</li> <li>– inflammation médiée par NF-κB</li> <li>– libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β, CD40, RANTES, PF4)</li> <li>– inflammation médiée par les microparticules</li> </ul>
<p>Induction d'une dysfonction endothéliale étendue :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ↓ production thrombomoduline et autres facteurs anticoagulants (EPCR, tPA, PGI2)</li> <li>– ↑ expression de facteurs procoagulants (TXA2, vWF, PAI-1, PAF, VCAM-1, ICAM-1, FT)</li> </ul>	
<p>libération CD40L et VEGF (taux Activation plaquettaire par cytokines induction de l'expression de FT corrélé à la sévérité de la maladie) sur monocytes et cellules endothéliales</p>	

---

<b>TXA</b>	: thromboxane A2FT : facteur tissulaire
<b>PAF</b>	: facteur d'activation plaquettaire
<b>MCP</b>	: chemo attractant protein 1
<b>IL</b>	: interleukine
<b>CD</b>	: cluster de différenciation
<b>PF4</b>	: platelet factor4
<b>CD40L</b>	: ligand du CD40
<b>NF.KB</b>	: nuclear factor kappa B
<b>RANTES</b>	: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
<b>EPCR</b>	: endothelial cell protein C receptor
<b>PGI2</b>	: prostaglandine I2
<b>VCAM 1</b>	: vascular cell adhesion molecule 1
<b>ICAM 1</b>	: intercellular adhesion molecule 1
<b>VEGF</b>	: vascular endothelial growth factor
<b>TPA</b>	: activateur tissulaire du plasminogène
<b>PAI</b>	: inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène



**2.4. Autres causes : (202)****a. L'embolie (70 – 80 %) :**

- Origine cardiaque:
  - IDM
  - Valvulopathie mitrale
  - Flutter ou fibrillation auriculaire , autres troubles du rythme
  - Endocardite
  - Prothèses valvulaires
- Autres sources :
  - Plaques artériosclérotiques de l'aorte abdominale ou de l'artère iliaque.
  - Anévrisme

**b. Autres causes ( < 5 %) :**

- Dissection, ponction artérielle
- Compression externe
- Effets de médicaments (HIT , oestrogènes ..)

## **IV. Traitement :**

### **1. Objectifs du traitement : (19,203)**

L'objectif du traitement est la reperméabilisation vasculaires ceci dit améliorer les symptômes, éviter l'extension et les récives des thromboses vasculaires ainsi que leurs conséquences cliniques sur la morbidité (EP et hypertension artérielle pulmonaire aiguë ou chronique) et sur la mortalité (EP fatale), le traitement de l'étiologie à l'origine de la thrombose. En raison du risque potentiel d'effets secondaires du traitement, le diagnostic doit être confirmé par une méthode objective validée. Le traitement peut être commencé dès la suspicion du diagnostic s'il n'existe pas de risque hémorragique en attendant la confirmation ou l'exclusion du diagnostic. En cas de diagnostic confirmé, un hémogramme avec mesure du taux des plaquettes et un bilan initial d'hémostase (temps de Quick, temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène) sont nécessaires.

### **2. Moyens :**

#### **2.1. Les anticoagulants :**

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui pour prévenir ou traiter les thromboses repose sur deux classes d'anticoagulants : les héparines et molécules apparentées qui ont une action quasi immédiate, mais ne sont disponibles que sous forme injectable, et les antivitamines K qui ont une action retardée et sont administrables per os. Ces deux classes thérapeutiques sont, encore aujourd'hui, les principales molécules utilisées dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques. De nouvelles molécules sont en cours de développement : les nouveaux anticoagulants oraux à action directe et vont probablement modifier radicalement la prise en charge de ces pathologies, puisque ces inhibiteurs réversibles directs de la thrombine et du Xa sont administrables per os et ne nécessitent a priori aucune surveillance biologique. (204)

### **2.1.1. Les héparines :**

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés de taille variable qui exercent leur activité anticoagulante de façon indirecte en se liant à l'antithrombine (AT) par l'intermédiaire d'une séquence spécifique pentasaccharidique. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'AT induit un changement de conformation de l'AT et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation. Si les chaînes d'héparine ont une longueur importante ( $> 18$  monosaccharides), la thrombine et le FXa sont inactivés de façon équivalente alors que, lorsque la longueur des chaînes est plus courte, le FXa sera principalement inactivé. Ainsi, les formes utilisables en thérapeutique sont les suivantes :

- les héparines non fractionnées (HNF), d'origine porcine, exerçant leur action anticoagulante par leur activité anti-Xa et anti-IIa ;
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique des HNF, plus homogènes en masse moléculaire, constituées essentiellement de chaînes courtes, ce qui leur confère une activité antiXa prédominante ;
- le fondaparinux (Arixtra®) est un pentasaccharide obtenu par synthèse, à activité exclusivement anti-Xa.(204)

#### **a. Pharmacocinétiques et modes d'administration : (204)**

La comparaison des propriétés pharmacocinétiques des différentes héparines est importante et permet de comprendre les limites d'utilisation et la surveillance biologique éventuellement nécessaire (tableau 13).

**Tableau 13:** Mode d'administration et propriétés pharmacocinétiques des héparines

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Voie d'administration	Intra veineuse ou sous cutanée	Sous cutanée	Sous cutanée
Biodisponibilité	30%	90%	100%
Elimination	Cellule Endothéliale et rénale	Rénale	Rénale
Demi-vie	1,5 H	3-6 H	17-21 H

**b. Surveillance biologique:**

✓ Surveillance de l'efficacité biologique du traitement par HNF et HBPM : (204)

Compte tenu de la grande variabilité de réponse individuelle aux HNF, un traitement par HNF à doses curatives doit être surveillé quotidiennement par le temps de céphaline + activateur (TCA) [cible habituellement entre 2 et 3 fois le temps du témoin, normes ajustées par chaque laboratoire] ou la mesure de l'héparinémie (activité anti-Xa, cible : 0,2 à 0,7 UI/ml). Cette mesure doit être effectuée au minimum 4 heures après l'instauration du traitement ou le changement de dose, puis à n'importe quel moment en cas de perfusion intraveineuse continue, mais doit être effectuée à la moitié du temps qui sépare deux injections en cas de traitement par voie sous-cutanée.

Compte tenu de la faible variabilité interindividuelle (hors poids corporels extrêmes, et sous réserve d'une fonction rénale normale), un traitement par HBPM ne nécessite aucune surveillance de son efficacité.

Les cas particulier nécessitant la surveillance biologique d'un traitement curatif par HBPM sont les suivants :

- poids extrême (obèse ou < 50 kg) ;
- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min) : les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- risque hémorragique ou survenue d'une manifestation hémorragique.

Le prélèvement sanguin pour dosage de l'héparinémie doit être réalisé 4 heures après la troisième injection s'il s'agit d'un traitement curatif par HBPM administré deux fois par jour, et au moins 6 heures après la deuxième injection si l'HBPM est administrée une fois par jour. La valeur attendue dépend de l'HBPM injectée et des modalités d'administration.

✓ Surveillance de la numération plaquettaire :

Quel que soit le type d'héparine administrée (HNF ou HBPM), la surveillance du taux de plaquettes est indispensable (sauf en cas de traitement préventif par HBPM dans un contexte médical ou lors d'une grossesse) afin de dépister une thrombopénie induite par l'héparine, complication thromboembolique rare (0,5 à 1 % des cas) mais grave nécessitant l'arrêt immédiat de l'héparine ou de l'HBPM et le relais par un autre anticoagulant à action rapide tel que le danaparoïde de sodium (Orgaran®). Il est donc indispensable de réaliser une numération plaquettaire. (204)

Le tableau 14 résume les nouvelles recommandations 2011 selon l'Afssaps concernant les modalités de surveillance plaquettaire en fonction des situations cliniques.(205)

**Tableau 14 :** Recommandations 2011 de l’Afssaps concernant les modalités de surveillance plaquettaire en fonction des situations cliniques.

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical/non traumatique( sauf patients à risque)
Surveillance plaquettaire	Systématique	Non systématique
Dosage plaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement</li> <li>• Puis 2 fois par semaine pendant 1 mois</li> <li>• Puis 1 fois par semaine jusqu’à l’arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement.</li> <li>• En cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l’héparine.</li> </ul>

✓ Surveillance biologique du fondaparinux :

Le fondaparinux ne nécessite aucune surveillance de son efficacité ni de la numération plaquettaire.(204)

**c. Contre indications pour HNF, HBPM et Fondaparinux : (204)**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement actif
- Endocardite aiguë bactérienne
- Contre-indications communes aux HBPM et HNF :
  - Antécédent de thrombopénie induite par l’HNF ou les HBPM
  - Hémorragie intracérébrale
  - Anesthésie péridurale ou rachianesthésie lors d’un traitement curatif
- Contre-indications spécifiques aux HBPM :

- Clairance de la créatinine < 30 ml/min.
- Contre-indications spécifiques au fondaparinux :
  - Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30ml/min.
  - Très grande prudence en cas de clairance de la créatinine < 50 ml/min.

### 2.1.2. Les Antivitamines K :

Les antivitamines K (AVK), constituent le traitement au long cours de référence en relais de l'héparinothérapie. Ce sont des molécules difficiles à utiliser pour les raisons suivantes : (204)

- La fenêtre thérapeutique est étroite ;
- Il existe une grande variabilité de la réponse individuelle en raison de facteurs génétiques et environnementaux ;
- Il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires ;
- Les méthodes de contrôles biologiques sont difficiles à standardiser ;
- Le maintien dans la zone d'équilibre nécessite une bonne coopération entre le patient et le médecin et une bonne compréhension du traitement par le patient.
- La crainte de leur risque hémorragique.

#### a. Mécanisme d'action des AVK : (204)

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines.

#### b. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des AVK : (204)

Les AVK sont absorbés par voie digestive. Dans le plasma, elles sont fortement liées à l'albumine (90 à 99 %). Seule la forme libre est active et métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire, sous forme de métabolites inactifs. La demi-vie

des AVK est représentée dans le tableau 3. Le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés et varie entre 6 heures (facteur VII et protéine C) et 2-3 jours (facteurs X et II). Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK est atteint au bout de 8 jours en moyenne.

**c. Surveillance biologique d'un traitement par AVK : (204)**

La surveillance biologique se fait sur l'INR (international normalized ratio) = (temps de Quick du malade/temps de quick du témoin)ISI, avec ISI = index de sensibilité internationale défini par le fabricant de thromboplastine, réactif permettant de réaliser le temps de Quick (tableau 15). La surveillance de l'INR permet de comparer les résultats entre différents laboratoires utilisant des automates et des réactifs différents.

**Tableau 15 : Valeurs des INR cibles selon les indications**

	INR cible
TVP, embolie pulmonaire	2-3
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique	2-3
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène	2-3
Valvulopathie mitrale	3-4,5
Prothèse valvulaire mécanique*	2,5-4,5*

\*L'INR cible varie en fonction du type de valve et de sa position (mitrale ou aortique).



**d. Intéactions médicamenteuses, alimentaires et génétiques : (204)**

Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue : diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale source de synthèse de vitamine K endogène). Inversement, certains médicaments (exemple : barbituriques) diminuent l'effet des AVK. Les légumes verts sont riches en vitamine K (salade, épinards, choux-fleur et brocolis). Il faut informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais les restrictions (aliments interdits) sont inutiles.

De nombreux médicaments potentialisent ou inhibent l'effet anticoagulant des AVK. En cas de doute, consulter impérativement les RCP des médicaments utilisés. En pratique, chez un malade traité par AVK, toute introduction d'un nouveau médicament doit conduire à un contrôle de l'INR 48 à 72 heures après.

Il existe des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK.

**e. Accidents sous AVK :**

- ✓ Les accidents des antivitaminesK (AVK) correspondent à deux situations distinctes :
  - Les surdosages asymptomatiques en AVK, qui ne nécessitent pas une hospitalisation mais simplement éventuellement une adaptation posologique, de la vitamineK et une surveillance de l'international normalized ratio (INR);
  - Les saignements sous AVK pour lesquels la mesure de l'INR ne doit pas retarder l'antagonisation en cas de saignement grave.(206).
- ✓ Cette deuxième situation, qui relève réellement de l'urgence, peut poser des difficultés pour l'urgentiste. Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), établies en 2000 et révisées en 2003 et 2008 (207), sont simples,

aisément applicables, mais pas toujours intuitives et ne sont suivies que dans 20 à 30 % des cas. Par ailleurs, leur méconnaissance peut poser des problèmes médicojudiciaires en cas d'évolution défavorable.

✓ **Prise en charge d'un surdosage asymptomatique en antivitamines K : (206)**

Il consiste en l'arrêt du traitement et antagonisation éventuelle par vitamine K per os.

Les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé (AFSSAPS) sont rappelées dans le Tableau 16.

**Tableau 16 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage asymptomatique en antivitamine K (AVK) en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible**

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (Fenêtre entre 2-3)	INR cible $\geq 3$ (Fenêtre 2,5-3,5 ou 3,5-4,5)
INR <4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} \leq 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} \leq 10$	Arrêt du traitement par AVK 1-2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Avis spécialisé pour discuter un traitement éventuel par 1-2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR $\geq 10$	Arrêt du traitement par AVK 5mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte)	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation

En dehors des patients ayant un INR supérieur ou égal à 10 avec un objectif d'INR supérieur ou égal à 3, l'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée. Elle dépend de plusieurs paramètres :

- L'âge : le risque de saignement sous AVK semble corrélé à l'âge, en particulier un âge supérieur à 75 ans ;
- Le risque de chute : on aura plus tendance à hospitaliser un patient ayant des troubles de la marche, une maladie de Parkinson invalidante, des troubles de la vision, les antécédents récents de chutes à répétition, quelle qu'en soit la cause ;
- Les sources de saignement potentiel : un ulcère digestif en cours de traitement, une tumeur, en particulier intracrânienne, une cirrhose, etc. ;
- Des antécédents de saignement lors d'un surdosage en AVK;
- La notion de traumatisme crânien survenu dans un temps inférieur ou égal à 24 heures : il est recommandé de garder le patient en surveillance pendant au moins 24 heures (207) ;
- Des difficultés à suivre les recommandations, en particulier des troubles cognitifs sans entourage capable de prendre en charge le patient;
- Des conditions socioéconomiques précaires, un isolement, des difficultés à réaliser un contrôle de l'INR le lendemain, etc.
- Dans le doute, il semble préférable de choisir une courte hospitalisation afin de s'assurer du retour de l'INR à une valeur thérapeutique.

Il est important de :

- Rechercher la cause du surdosage (par exemple, un traitement ponctuel par antibiotique, en particulier fluoroquinolone, macrolides, certaines céphalosporines, ou un traitement antalgique par tramadol ou anti-inflammatoire non stéroïdien, etc.), et ajuster éventuellement la posologie d'AVK;

- Contrôler l'INR le lendemain (si l'INR reste supratherapeutique, on continue d'appliquer les recommandations du Tableau 16).

✓ **Prise en charge d'un saignement sous antivitamines K : (206)**

Le plus urgent devant un patient qui saigne sous AVK est, indépendamment de la mesure de l'INR, de déterminer la gravité du saignement et donc l'indication éventuelle à une antagonisation immédiate par CCP et vitamineK. Bien sûr, on associe, lorsque c'est indiqué, une transfusion de culots globulaires, un geste hémostatique, la prise en charge d'un état de choc ou autre mesure urgente.

En cas d'hémorragie non grave (par exemple, une épistaxis) et d'examen clinique normal, seule la mesure de l'INR en urgence est recommandée et le patient peut bénéficier d'une prise en charge ambulatoire si son environnement médicosocial le permet.

En cas de surdosage, les recommandations sont les mêmes que celles du simple surdosage en AVK (en particulier, il ne faut pas oublier de faire réaliser un contrôle de l'INR le lendemain). Il est indispensable de prévenir le patient (et le noter dans son dossier) de reconsulter en urgence en cas de nouveau saignement, de malaise, ou de tout signe qui inquiète le patient.

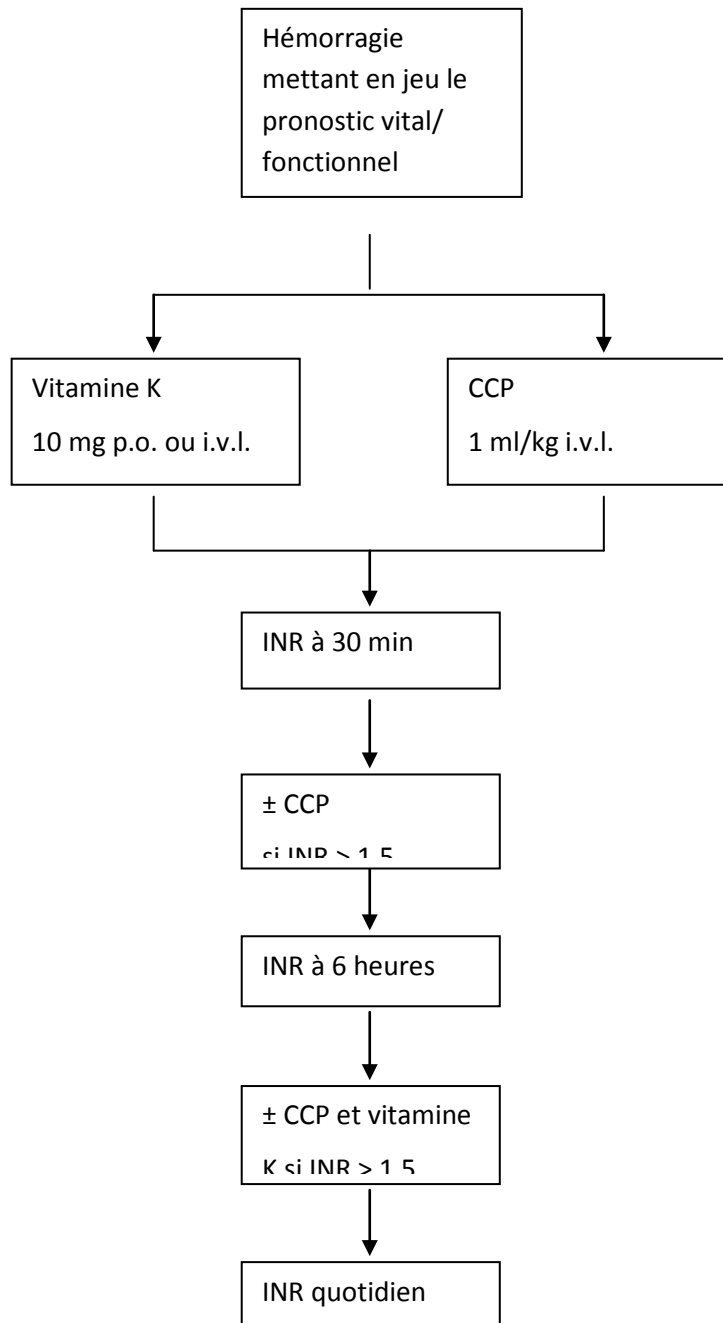
Il faudra également, à moyen terme, rechercher la cause du saignement afin d'éviter une récurrence, surtout si le patient n'était pas surdosé en AVK au moment du saignement.

En cas d'hémorragie grave, la prise en charge hospitalière en urgence s'impose.

Elle repose sur trois principes :

- L'antagonisation immédiate de l'AVK par CCP et vitamineK, et contrôle de l'antagonisation 30 minutes et six heures après celle-ci ;
- Un geste hémostatique endoscopique, endovasculaire ou chirurgical ;

- La prise en charge en soins intensifs avec correction d'éventuelles défaillances.



**Figure 6 :** Arbre décisionnel. Prise en charge d'une hémorragie grave sous antivitamine K. CCP : concentré de complexe prothrombinique (= PPSB); p.o. : per os; i.v.l. : intraveineuse lente ; INR : international normalized ratio.

**f. Prescrire et surveiller un traitement par Antivitamines K : (204)**

Le traitement par AVK est utile mais potentiellement dangereux : environ 0,5 à 1 % de décès par hémorragie et 3 % d'hémorragies graves pour 100 patients/années. Il faut donc toujours évaluer le rapport bénéfice/risque.

La prescription d'un traitement par AVK nécessite une information et une éducation du patient. L'indiscipline, le manque de compréhension, certains handicaps mentaux sont des contre-indications au traitement.

Il est habituellement proposé d'utiliser une AVK à demi-vie longue pour une meilleure stabilité de l'efficacité.

Trouver la dose moyenne d'équilibre demande au minimum 1 semaine et parfois beaucoup plus. Pendant cette période, les contrôles d'INR ont lieu tous les 3 jours. Quand la dose d'équilibre est trouvée, les contrôles sont espacés, tous les 15 jours puis au moins une fois par mois.

**g. Savoir prescrire le relais Héparine-AVK : (204)**

- Au cours du traitement d'une maladie thromboembolique, compte tenu de leur délai d'action, les AVK sont prescrites en relais d'une héparinothérapie initiale. En l'absence de contre-indication, elles sont introduites en même temps que l'héparinothérapie ou 1 à 3 jours après son début.
- Commencer le traitement comme indiqué ci-dessus, sans modifier la dose d'héparine administrée. Effectuer le premier contrôle de l'INR 48 à 72 heures après l'introduction de l'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux AVK. L'INR cible ne sera pas atteint lors de ce premier contrôle. Si c'est le cas, il y a risque de surdosage, à l'équilibre.
- Modifier la dose d'AVK par 25 % de la dose journalière et contrôler l'INR 3 à 5 jours plus tard.

- L'INR doit être dans la fourchette désirée (2 à 3 ou 3 à 4,5 selon l'indication : voir le tableau 15) sur deux contrôles consécutifs avant d'arrêter le traitement héparinique qui doit être, jusque-là, poursuivi à dose inchangée.
- Équilibrer un traitement AVK demande 8 jours au minimum. Après cette phase d'équilibration, les contrôles seront espacés toutes les semaines puis tous les 15 jours, et enfin tous les mois. Il ne faut pas hésiter, même en phase d'équilibre, à proposer un INR dès lors qu'une situation de déséquilibre aura été anticipée, notamment chez le sujet très âgé.

### **2.1.3. Nouveaux anticoagulants oraux directs :**

Deux nouvelles classes d'anticoagulants oraux sont disponibles:

- Les inhibiteurs directs de la thrombine, dénomination commune terminée par « -gatan », dont le seul représentant est le dabigatran ;
- Les inhibiteurs directs du facteur X activé (Xa), dénomination commune terminée par « -xaban », représentés par le rivaroxaban et l'apixaban (d'autres xabans sont en cours de développement clinique et devraient arriver sur le marché dans les prochaines années).(208)

Ces nouveaux anticoagulants oraux (NAO) sont depuis peu une alternative à l'utilisation des AVK dans leurs indications les plus fréquentes. Leurs indications communes avec les AVK sont la prophylaxie des accidents emboliques dans la FA pour les trois molécules et le traitement des événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) pour le rivaroxaban. Ces indications suivent les résultats d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique et incluant un grand nombre de patients, qui montrent globalement une non-infériorité des NAO par rapport aux AVK, avec même un avantage sur le plan du risque d'hémorragies majeures, principalement sur les saignements intracérébraux.(208)

Ces NAO semblent répondre à des critères qui pourraient être ceux d'un anticoagulant « idéal » : actif par voie orale, marge thérapeutique large, délai d'action rapide, effet rapidement réversible, peu d'interactions médicamenteuses, absence de surveillance biologique et coût acceptable.(208)

#### a. Pharmacologie : (206)

Les AOD sont des molécules à action spécifique :

- Inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa): les « gatrans » ; le seul actuellement commercialisé depuis 2008 est le dabigatran (Pradaxa®);
- Inhibiteurs directs du facteur X activé (anti-Xa): les « xabans », le rivaroxaban : seul xaban au maroc (Xarelto®, commercialisé depuis 2009) avec deux modalités de prescription : 15 mg\*2/jr pdt 21 jr puis 20 mg/jr le reste du traitement et l'apixaban (Eliquis®, commercialisé depuis 2012).

Ils ont une demi-vie plus courte que les AVK, une activité anticoagulante dose-dépendante prédictible et moins d'interactions médicamenteuses et avec les aliments.

Leurs caractéristiques pharmacologiques sont résumées dans le Tableau 17.

**Tableau 17 :** Caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs.

	Dagibatran	Rivaroxabon	Apixaban
Elimination rénale	85%	33%	27%
Demi-vie d'élimination	12-14h Prolongée si insuffisance rénale	5-9 h (sujet jeune) 11-13 h (sujet âgé)	12h
Taux maximal	0,5-2 h après la prise	2-4 h après la prise	3-4 h après la prise
Taux minimal	12-24 h après la prise	16-24 h après la prise	12-24 h après la prise
Hémodialyse	Possible	Non dialysable	Peu efficace



**b. Initiation du traitement :**

Les NAO agissent directement sur leur cible : ils inhibent de façon spécifique et réversible l'activité de la thrombine pour le dabigatran et du facteur Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban, même quand ces facteurs de coagulation sont liés au caillot (209). L'effet anticoagulant n'est pas retardé, il apparaît environ deux heures après la première prise, donc bien plus rapidement qu'avec les AVK pour lesquels l'obtention de l'effet anticoagulant peut nécessiter plusieurs jours. Une héparinothérapie est toujours nécessaire au début du traitement pour le dabigatran contrairement au rivaroxaban.

La variabilité intra- et interindividuelle de l'effet anticoagulant est bien moindre pour les NAO, et leur marge thérapeutique est donc bien plus large que celle des AVK, ce qui permet une prescription à dose fixe (elle est tout de même à ajuster selon la fonction rénale du patient, son âge et/ou son poids (210). La phase d'initiation devrait donc être simplifiée de façon notable avec les NAO.

**c. Importance de l'évaluation de la fonction rénale du patient :**

Les NAO ont tous une part variable d'élimination rénale (Tableau 17). L'élimination est presque exclusivement rénale (80 %) pour le dabigatran, et mixte, rénale et hépatobiliaire, pour le rivaroxaban et l'apixaban.

En pratique, la fonction rénale est toujours à vérifier avant l'utilisation d'un NAO et une réévaluation semestrielle ou annuelle est nécessaire, voire plus fréquemment chez les sujets âgés ou d'autres patients fragiles susceptibles de présenter des pathologies intercurrentes affectant leur fonction rénale (211). Les patients ayant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min) ont été exclus des essais cliniques ; en conséquence, ce degré d'insuffisance rénale doit être considéré comme une contre indication à l'utilisation des NAO. Des réductions de doses de NAO sont recommandées en cas

d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire évalué entre 30 et 50 ml/min). Ces recommandations posologiques sont variables selon la molécule et les indications, et peuvent encore évoluer en fonction des avis des agences réglementaires ; il est donc important de les vérifier systématiquement dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP) avant la prescription. Un élément pratique à retenir est que le débit de filtration glomérulaire doit être évalué en utilisant la formule de Cockcroft, seule utilisée dans les essais cliniques des NAO.

**d. Interactions médicamenteuses :**

Des interactions médicamenteuses sont aussi possibles avec les NAO mais leur nombre est nettement moins important que celles des AVK (211, 212). Deux types d'interactions sont actuellement pris en compte :

- Les médicaments inducteurs (rifampicine) ou inhibiteurs (amiodarone, quinidine, vérapamil, kétoconazole) de la P-glycoprotéine (P-gp), protéine de transport qui limite l'absorption des NAO ; par exemple une étude de cohorte de patients en FA a noté la présence d'au moins un modulateur de la P-gp chez 42 % d'entre eux (213) ;
- Les médicaments inducteurs (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) et inhibiteurs (kétoconazole et autres antifongiques azolés, ritonavir, érythromycine, clarithromycine) du cytochrome P450 3A4, qui métabolise rivaroxaban et apixaban au niveau hépatique.

L'attitude à suivre en cas d'administration concomitante des NAO et de ces médicaments reste à préciser, le RCP ne mentionnant souvent qu'un appel à la « prudence dans l'utilisation », difficile à interpréter (211).

**e. Surveillance biologique :**

Du fait de leur marge thérapeutique large, aucune surveillance biologique régulière n'est préconisée pour les NAO, ce qui constitue probablement leur plus

grand avantage pratique. Des interrogations peuvent cependant être soulevées sur la difficulté à évaluer l'observance. Certains patients peuvent aussi être rassurés par le fait d'avoir une surveillance biologique régulière et il est donc important d'avoir leur sentiment avant de décider l'initiation d'un NAO.

Il est nécessaire de savoir que les NAO perturbent les habituels tests biologiques d'hémostase, qui ne doivent pas être demandés et ne peuvent être interprétés pour des patients traités par ces molécules. Le temps de prothrombine (et donc l'INR) et le temps de céphaline activée sont allongés, mais ils ont une mauvaise corrélation avec l'activité anticoagulante des NAO et ne peuvent pas servir à l'évaluer. Cependant, certaines situations nécessitent d'évaluer le degré d'anticoagulation d'un patient traité par NAO : accident thrombotique ou hémorragique, nécessité d'un geste urgent à risque hémorragique, notamment chirurgical. Dans ces situations, des tests spécifiques sont maintenant disponibles dans les laboratoires spécialisés en hémostase : le temps de thrombine Hemoclot® pour le dabigatran et les tests d'activité anti-Xa spécifiques pour les xabans semblent les tests de coagulation les plus adaptés, même si leurs intervalles de référence dans différentes situations cliniques restent à valider (211).

**f. Accidents sous AOD :**

En ce qui concerne les anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants (NACO), le surdosage asymptomatique n'est, pour l'instant, pas un problème, car il n'existe pas de test de routine qui mesure leur activité anticoagulante. En revanche, les saignements sous AOD, qui ne sont pas moins fréquents que sous AVK, posent plus de problèmes, en l'absence actuelle d'antagonistes spécifiques (Pour le rivaroxaban contrairement au dabigatran qui est le seul disposant actuellement d'un antagoniste) et de moyen de surveiller leur activité anticoagulante.

## 2.2. Traitement à action directe : endovasculaire, chirurgicale :(214)

2.2.1. La thrombolyse pharmacologique se réfère à l'administration de médicaments avec activité thrombolytique sans recours à une thrombectomie mécanique périphériques, et est subdivisée comme suit:

a. Thrombolyse systémique se réfère à la livraison de médicament thrombolytique à travers un cathéter intraveineux situé loin de l'extrémité touchée.

b. La thrombolyse dirigée par le flux fait référence à la délivrance d'un médicament thrombolytique à travers un cathéter intraveineux à pédale placé dans la partie de l'extrémité affectée, avec ou sans utilisation de garrots pour diriger le médicament dans le système veineux profond.

c. La thrombolyse intrathrombique dirigée par cathéter fait référence à une administration de médicament lytique à travers un cathéter de perfusion et / ou un fil qui est intégré dans la veine thrombosée. La thrombolyse dirigée par cathéter (CDT) pour perfusion seule fait référence à la perfusion intrathrombique lente d'un médicament thrombolytique (par exemple, via un cathéter à trou latéral).

Laçage fait référence à l'utilisation d'un cathéter pour disperser une dose en bolus du médicament thrombolytique dans le thrombus.

La CDT assistée par ultrasons (US) fait référence à l'administration d'un médicament thrombolytique via un cathéter à perfusion qui émet simultanément des ultrasons dans le thrombus (par exemple, cathéter EkoSonic; EKOS, Bothell, Washington).

2.2.2. La thrombectomie mécanique percutanée autonome (PMT) fait référence à l'utilisation percutanée de dispositifs mécaniques à base de cathéter qui contribuent à éliminer les thrombus par fragmentation, macération, et / ou aspiration, sans administration d'un médicament thrombolytique.

2.2.3. La Thrombolyse directe par cathéter pharmacomécanique (TDPC) fait référence à la dissolution du thrombus via l'utilisation concomitante de thrombolyse pharmacologique directe par cathéter et de thrombolyse percutanée mécanique. PCDT impliquent une combinaison de techniques, y compris l'utilisation de cathéters de perfusion à trous multiples, technique de pulvérisation pulsée (301) ou via un dispositif (p. ex., thrombectomie rhéolytique AngioJet Système; Medrad, Warrendale, Pennsylvanie), et / ou isolement segmental en utilisant des ballons montés sur un cathéter (par exemple, Système d'infusion Trellis Peripheral; Covidien, Mansfield, Massachusetts).

2.2.4. La thrombectomie chirurgicale fait référence à l'utilisation de techniques chirurgicales ouvertes y compris la veinotomie, pour enlever le thrombus des veines profondes du corps.

### **3. Traitement étiologique : Exemples :**

#### **3.1. Maladie de behçet :**

Le traitement actuel de la MB est guidé par la sévérité de la maladie et le type d'organe atteint.(8)

En cas d'atteinte vasculaire un traitement par corticoïdes, azathioprine, voire cyclophosphamide est recommandé (216,217). Dans cette expérience, la majorité des patients présentant une thrombose veineuse profonde ont reçu une anticoagulation efficace pour seulement 2 % de complications hémorragiques (217). En cas d'anévrismes artériels associés et si le risque hémorragique est important on ne prescrit pas d'anticoagulants. L'origine inflammatoire supposée des atteintes veineuses de la MB nous conduit à associer un traitement par corticoïdes et immunosuppresseur dans les atteintes des gros troncs. De plus, les immunosuppresseurs réduisent le nombre de récives de thromboses veineuses au

cours de la MB (217). En cas d'anévrysmes ou d'occlusions artériels, l'association corticothérapie et immunosuppresseur (cyclophosphamide ou azathioprine) est recommandée (216,218). Il n'y a pas de consensus concernant l'utilisation et la durée de l'anticoagulation dans les atteintes veineuses de la MB. De même, l'utilisation des antiagrégants dans les formes artérielles est discutée mais dans notre pratique nous les prescrivons volontiers dans ce cadre. Leurs indications doivent tenir compte de la taille, du type des lésions, des éventuelles manifestations vasculaires associées et du risque hémorragique.

- ✓ **Les traitements immunosuppresseurs traditionnels : Ciclosporine A et tacrolimus (FK506), Azathioprine, Méthotrexate, mycophénolate mofétil, Cyclophosphamide : (219)**

Les traitements immunosuppresseurs préviennent les rechutes et facilitent le sevrage cortisonique. Du fait de leur délai d'action, ils doivent être associés à une corticothérapie. Ils comportent tous un risque de myélosuppression avec ses conséquences infectieuses et d'oncogénicité à long terme.

- ✓ **Traitements immunomodulateurs : Interféron alpha, Inhibition des cytokines proinflammatoires (Anti-TNF alpha, Anti-IL-1), Thérapies ciblant les lymphocytes ( Anti-CD20, Anti-CD52, Anti-CD25, Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) : (219)**

Les cytokines pro-inflammatoires, et les lymphocytes T ont un rôle important dans la physiopathologie de la MB. Ainsi, les approches immunomodulatrices comme l'inhibition des voies de signalisation du TNF, de l'IL-1 ou de l'IL-6, ou la déplétion en lymphocytes T sont des options thérapeutiques intéressantes dans la MB.

Les traitements classiques (corticothérapie, immunosuppresseurs conventionnels) ne permettent pas toujours de contrôler la MB. Les nouvelles molécules immunomodulatrices, tels que les anti-TNF, ont transformé le pronostic

de certaines formes sévères et/ou réfractaires de la MB et des patients pour qui le traitement conventionnel était contre-indiqué ou mal toléré. Des études prospectives sont néanmoins nécessaires afin de mieux définir leur place dans la stratégie thérapeutique de la MB. Enfin, si ces molécules représentent un progrès thérapeutique substantiel, il faut rester vigilant sur leurs effets à long terme (infection, cancer). (219)

### **3.2. Syndrome des antiphospholipides :**

Le risque élevé de récurrence après un premier événement thrombotique du SAPL justifie la prescription d'un traitement de fond.

Cependant, à l'heure actuelle, ce traitement n'est que symptomatique et partiellement codifié. En l'absence de traitement capable de faire disparaître durablement les aPL, la discussion repose sur les modalités du traitement antithrombotique et des mesures préventives.(220)

Après un premier épisode thrombotique artériel ou veineux, la correction de tous les facteurs de risque vasculaires modifiables est nécessaire, en association à un traitement anticoagulant à vie. Dans les études, le bénéfice d'une prise prolongée d'antivitamine K a été clairement démontré ; la monothérapie par aspirine est insuffisante pour prévenir la récurrence thrombotique.(220)

En revanche, l'objectif d'INR n'est pas consensuel : certains ont recommandé un objectif élevé, avec INR supérieur à 3 après un épisode artériel (221), alors que d'autres n'ont pas retrouvé de bénéfice à ce seuil élevé, avec en revanche une augmentation significative du risque hémorragique (222,223). Il n'y a actuellement pas de recommandations concernant la place des nouveaux anticoagulants oraux.

### **3.3. Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12 : (224)**

Que l'homocystéine soit uniquement un marqueur de dégradation de la santé ou bien une substance toxique, si le niveau sanguin est trop élevé, il est important

de chercher à le réduire. Le meilleur moyen de prévention contre cette situation préoccupante est de veiller à avoir des apports suffisants en vitamines et nutriments participants à son métabolisme. Les éléments les plus importants à mettre en cause sont la vitamine B12 et B9 (acide folique) – et plus rarement la vitamine B6 ainsi que la bétaine.

En plus de préparations de vitamine B12, il existe aussi des complexes de vitamines spéciaux qui permettent d'ajuster ce problème. Ces traitements assurent une réduction de l'homocystéine (ou un maintien au bon niveau) par le biais d'apports en vitamines participant à sa conversion en S-Adénosylméthionine.

#### **3.4. Maladie de Horton :**

Le traitement repose sur la corticothérapie prescrite à une posologie d'attaque de 0,7 mg/kg, jusqu'à disparition des signes cliniques et normalisation de la CRP. Cette corticothérapie est ensuite progressivement diminuée, jusqu'à trouver la posologie minimale efficace qui maintienne le patient asymptomatique et la CRP dans la zone de normalité. La durée totale de traitement est imprévisible, mais il est rare qu'elle soit inférieure à deux années. On y associe en règle des antiagrégants plaquettaires et bien sûr les adjuvants habituels de la corticothérapie.(225)

D'une manière générale, le traitement des formes avec atteinte des vaisseaux de gros calibre est superposable à celui des formes avec atteinte oculaire, à savoir 3 bolus de méthyl-prednisolone à la dose de 240 à 500 mg/24h puis prednisone per os à la dose initiale de 1 mg/kg/j.

Le recours aux bolus est laissé à l'appréciation du médecin. Leur apport est à préciser par des études prospectives. Ils nous semblent utiles dans les formes très inflammatoires, en cas d'altération importante de l'état général, de syndrome de l'arc aortique ou de suspicion clinique ou radiologique d'aortite spécifique (en l'absence de dissection et de rupture d'anévrisme). La preuve formelle de



l'atteinte inflammatoire des vaisseaux de gros calibre (insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral, artériopathie des membres inférieurs) est très rarement apportée chez ces sujets souvent athéromateux.

En cas d'atteinte des vaisseaux de gros calibre, un traitement anticoagulant curatif est habituellement prescrit (héparine calcique ou HBPM à dose curative par voie sous cutanée) pendant 5 à 7 jours. Un relais par anti-agrégant plaquettaire seul (exemple : aspirine 75 à 300 mg/j seul) est préférable. Une fois de plus, ces propositions thérapeutiques n'ont pas été validées par une étude prospective.(226)

# CHAPITRE 2 : ETUDE DE CAS PRATIQUES

## **I. Matériels et méthodes :**

### **1. Cadre et Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 33 cas suivi pour thrombose vasculaire au sein du service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès sur une période de 3 ans de janvier 2016 à décembre 2018.

### **2. Objectifs :**

- Décrire les différentes localisations possible des thromboses vasculaires inhabituelles, les profils étiologique , thérapeutique et évolutif des patients .
- Evaluer notamment l'intérêt d'un bilan exhaustif systématique dans le diagnostic étiologique.

### **3. Population étudiée :**

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au service de Médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès pour un épisode de thromboses vasculaires de localisations ou d'étiologies inhabituelles quelque soit l'âge et le sexe. Ont été exclus les dossiers non exploitables.

### **4. Recueil des données :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux archivés des patients hospitalisés et suivi au service de médecine interne à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir modèle ci -après) comportant des données anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

## Fiche d'exploitation

1-Identité :

2-Age :

3-Sexe :

4-Motif d'hospitalisation :

5-Antécédents :

– Personnels :

\*Médicaux :

\*chirurgicaux :

\*toxiques :

\*Gynéco-obstétricaux :

– Familiaux :

6-Histoire de la maladie :

– Signes fonctionnels :

– Délai :

– Signes absents :

7-Examen physique:

8-Bilan biologique :

NFS	HB :	VGM :	GB :	LYMP :	PNN :	PLQ :	HTC :
TP							
TCA							
Sd inflammatoire	VS :	CRP :	Fibrinogène :				
EPP							

## 9–Bilan immunologique :

- Anticorps anti nucléaires :
- Anticorps antiphospholipide :

\*Anticoagulants circulants :

\*Anticardiolipine :

\*Anti B2 GPI

## 10–Bilan de thrombophilie :

- Prot C :
- Prot S :
- Mutation facteur 5 leinden :
- Mutation Facteur 2 :
- Antithrombine 3 :
- Homocysteinemie :

## 11–Typage HLA B51 :

## 12–Marqueurs tumoraux :

\*Les 2 sexes :

- Alpha Foetoprotéine :
- ACE :
- CA19–9 :

\*Homme : PSA :

\*Femme : CA15–3 :

CA125 :

## 13–Bilan radiologique :

- Doppler :

\*Siege :

\*étendu :

- Angioscanner :
- AngioIRM :

14-Diagnostic retenu :

15-Traitement :

\*Anticoagulant :

\*Corticoïdes :

\*Immunosuppresseurs :

16-Evolution :

## II. Résultats :

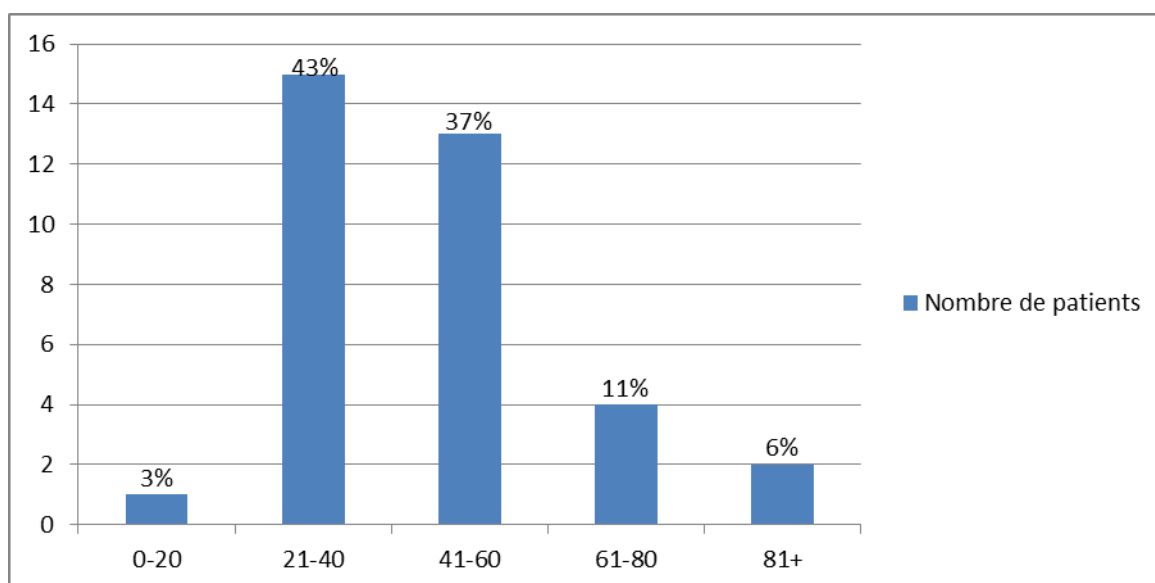
### 1. Données épidémiologiques :

#### 1.1. Age :

L'âge de nos patients varie entre 19 ans et 85 ans avec un âge moyen de 43 ans et une prédominance de la tranche d'âge de 21 à 40 ans chez 15 patients représentant 43%.(tableau 18,Figure 7)

**Tableau 18: Répartition des patients selon l'âge**

	Minimum	Maximum	Moyenne
Age	19	85	43



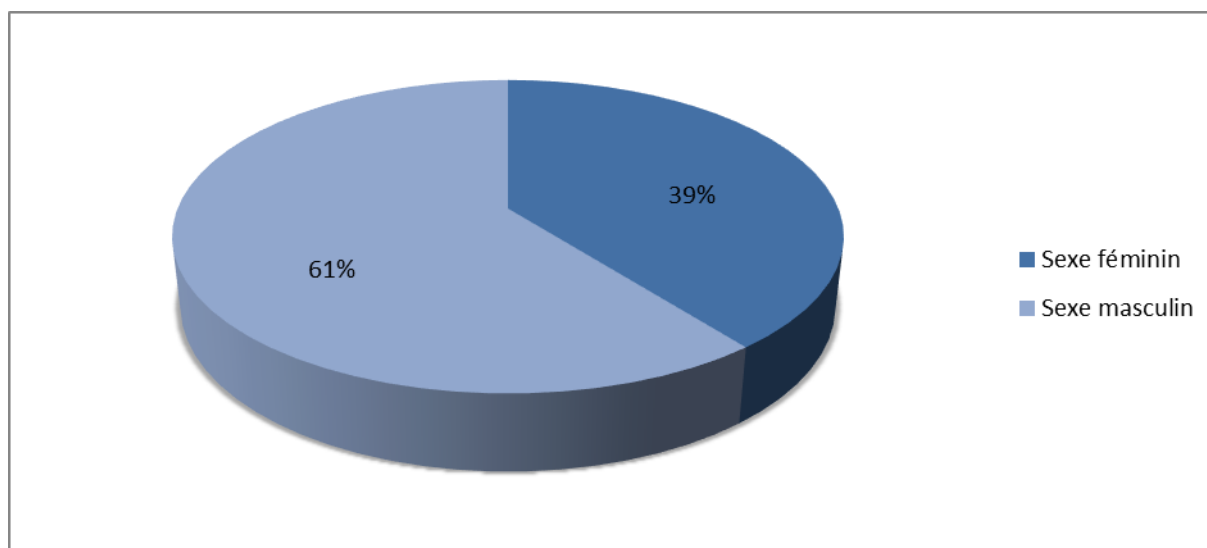
**Figure 7: Répartition des patients selon l'âge**

## 1.2. Sexe :

Notre série d'étude comporte 33 patients dont 20 hommes (61%) et 13 femmes (39%). On note une nette prédominance masculine avec un sex-ratio Hommes/Femmes de 20/13 soit 1,53. (Tableau 19, Figure 8).

**Tableau 19: Répartition des patients selon le sexe**

	Nombre	Pourcentage
Masculin	20	61%
Féminin	13	39%
Total	33	100%



**Figure 8: Répartition des patients selon le sexe**



## 2. Données cliniques :

### 2.1. Antécédents :

Dans notre série les antécédents personnels sont représentés essentiellement par la maladie veineuse thromboembolique ou atteinte artérielles (antécédents d'AVCI) dans 5 cas soit 15% , la notion de thromboses récidivantes (  $\geq 2$  épisodes) dans 5 cas soit 15%, aphtose à répétition( $\geq 3F/an$ ) dans 4 cas soit 12%, facteur de risque de thromboses(Contraception orale oestroprogestatif, alitement, diabète et dyslipidémie) dans 8 cas soit 24%, habitudes toxiques(tabagisme chronique)dans 9 cas soit 27%, maladie chronique connue(maladie de Behçet, SPA ...)dans 5 cas soit 15%.

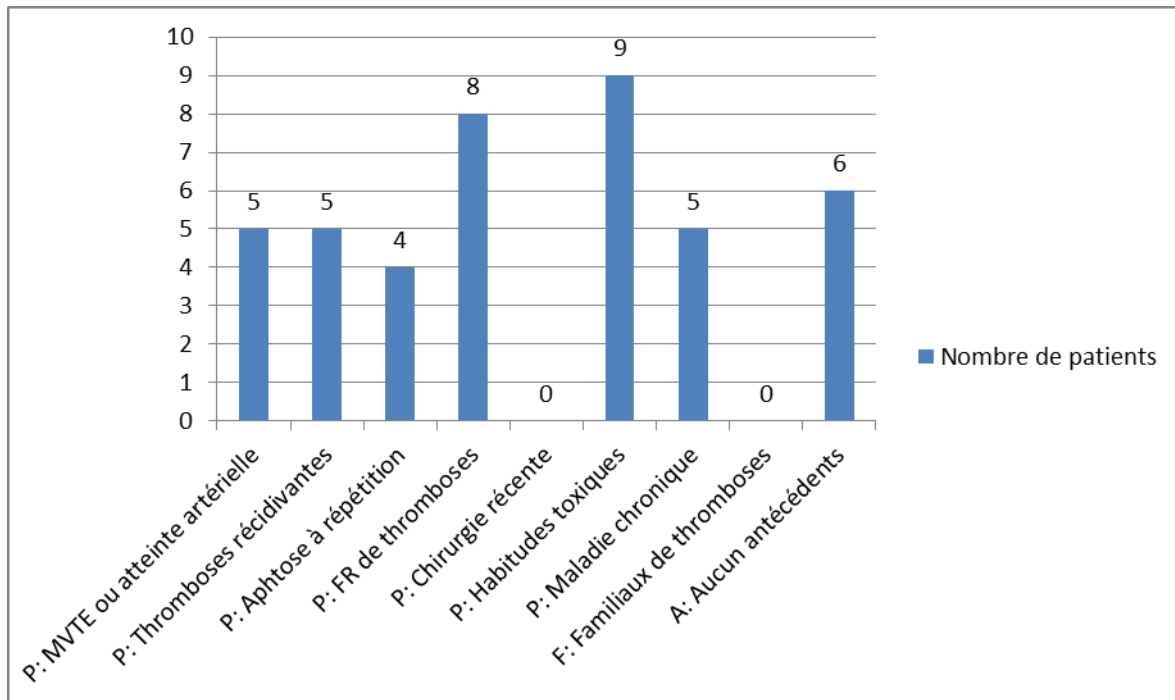
Par ailleurs, la notion de chirurgie récente, ainsi que les antécédents familiaux de thromboses n'a été retrouvée chez aucun patient de notre série.

A noter que 6 patients soit 18% n'avaient aucun antécédents particuliers. (Tableau 20, Figure 9, Figure 10)

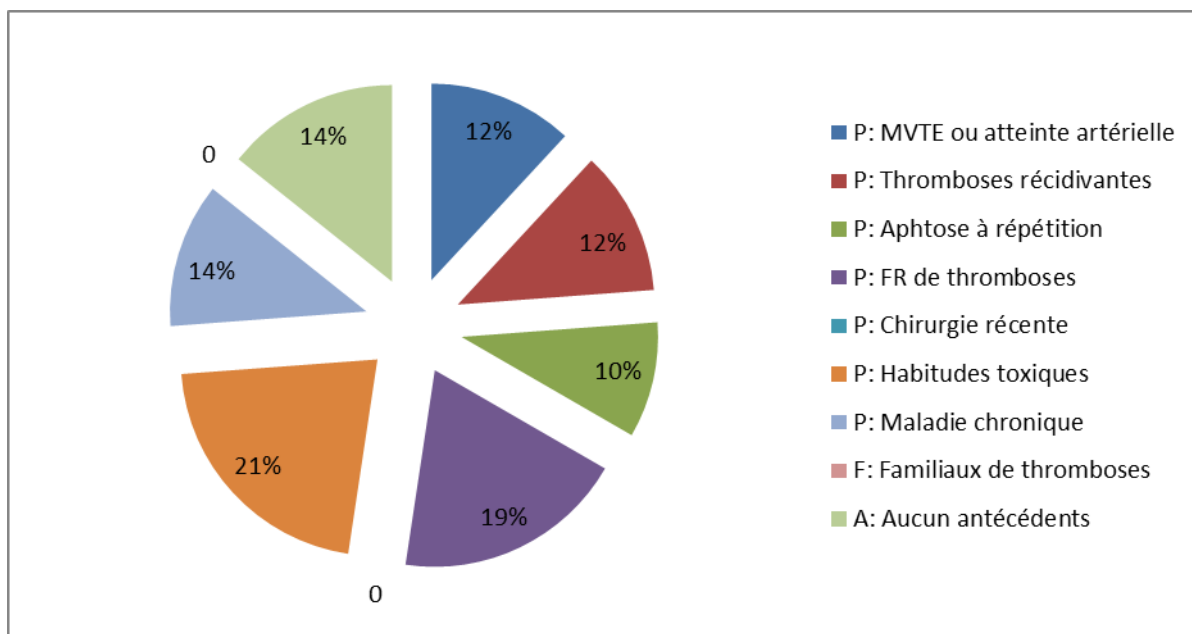
**Tableau 20 : Nombre et pourcentage des patients ayant ou non des antécédents par rapport au nombre totale(=33)**

Antécédents	Nombre	Pourcentage/ au nombre total des patients (=33)
P: MVTE ou atteinte artérielle	5	15%
P: Thromboses récidivantes	5	15%
P: Aphtose à repetition	4	12%
P: FR de thromboses	8	24%
P: Chirurgie récente	0	0
P: Habitudes toxiques	9	27%
P: Maladie chronique	5	15%
F: Familiaux de thromboses	0	0
A: Aucun antecedents	6	18%

P : personnels, F : familiaux, A : aucun



**Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents**

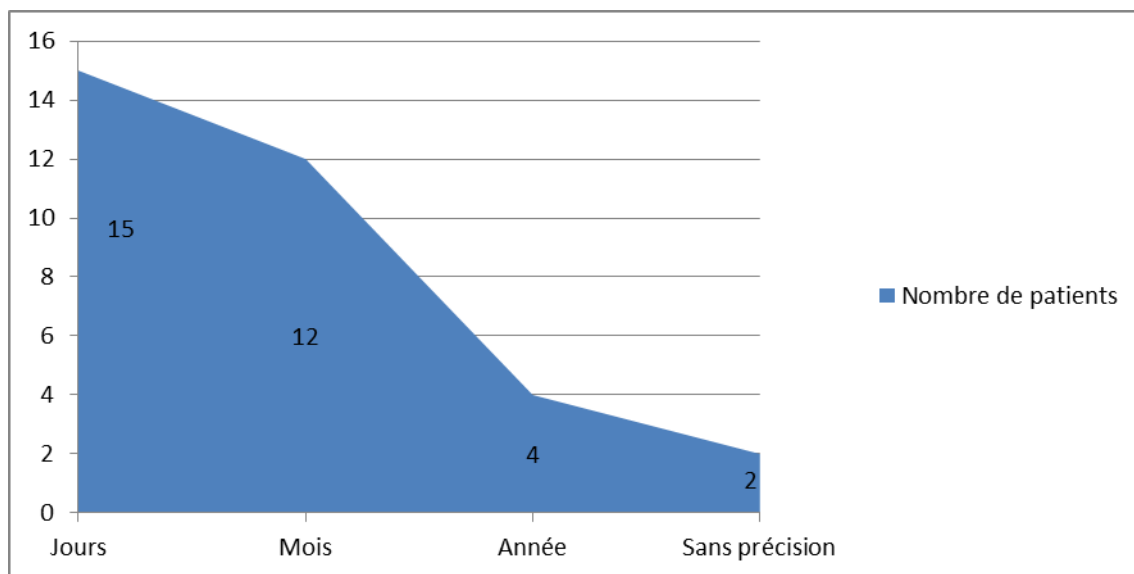


**Figure 10 : Répartition des patients selon les antécédents**

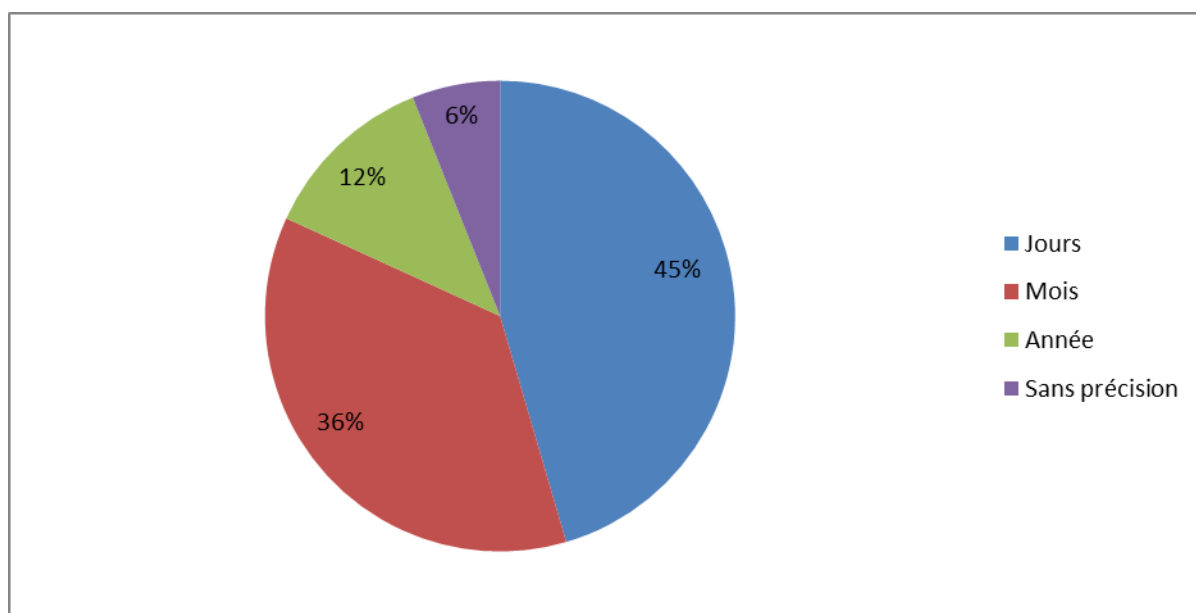
## 2.2. Durée des symptômes et délai avant l'admission :

On note que 15 patients soit 45% ont présentés des symptômes quelques jours avant l'admission contre 12 patients soit 36% ont présentés des symptômes des mois avant l'admission et 4 patients soit 12% ont présentés des symptômes pendant des années avant l'admission.

Par ailleurs, le délai n'a pas été précisé uniquement chez 2 patients soit 6%.(Figure 11, Figure 12)



**Figure 11 : Répartition des patients selon la durée des symptômes avant l'admission**



**Figure 12 : Répartition des patients selon la durée des symptômes avant l'admission**

### 2.3. Localisation de la thrombose : (Tableau 21)

On note que les thromboses veineuses sont les plus fréquentes et représentent 82% de l'ensemble des thromboses chez 27 patients dont 11F et 16H contre 15% des thromboses artérielles chez 5 patients dont 3H et 2F et 3% une thrombose intracardiaque chez 1 patient de sexe masculin.(Figure 13, Figure 14, Figure 15)

Plusieurs localisations de thromboses veineuses ont été observées dans notre série d'étude par ordre de fréquence : (Figure 16, Figure 17)

- Les MI chez 11 patients soit 41% des thromboses veineuses dont 6H et 5F.
- Les MS chez 3 patients soit 11% des thromboses veineuses dont 2F et 1H.
- Le tronc porte chez 3 patients soit 11% des thromboses veineuses dont 2H et 1F.
- Les veines cérébrales(SDM) chez 3 patients soit 11% des thromboses veineuses dont 2F et 1H.
- La VCS chez 4 patients soit 15% des thromboses veineuses dont 3H et 1F.
- La VCI chez 1 patient soit 4% des thromboses veineuses de sexe masculin.
- La veine splénique chez 1 patients soit 4% des thromboses veineuses de sexe masculin.
- La veine centrale de la rétine chez 1 patient soit 4% des thromboses veineuses de sexe masculin.

Par ailleurs les thromboses artérielles sont moins fréquentes et ont été observées dans notre série d'étude par ordre de fréquence au niveau de : (Figure 18, Figure 19)

- L'artère temporale chez 2 patients soit 40% des thromboses artérielles de sexe masculin.

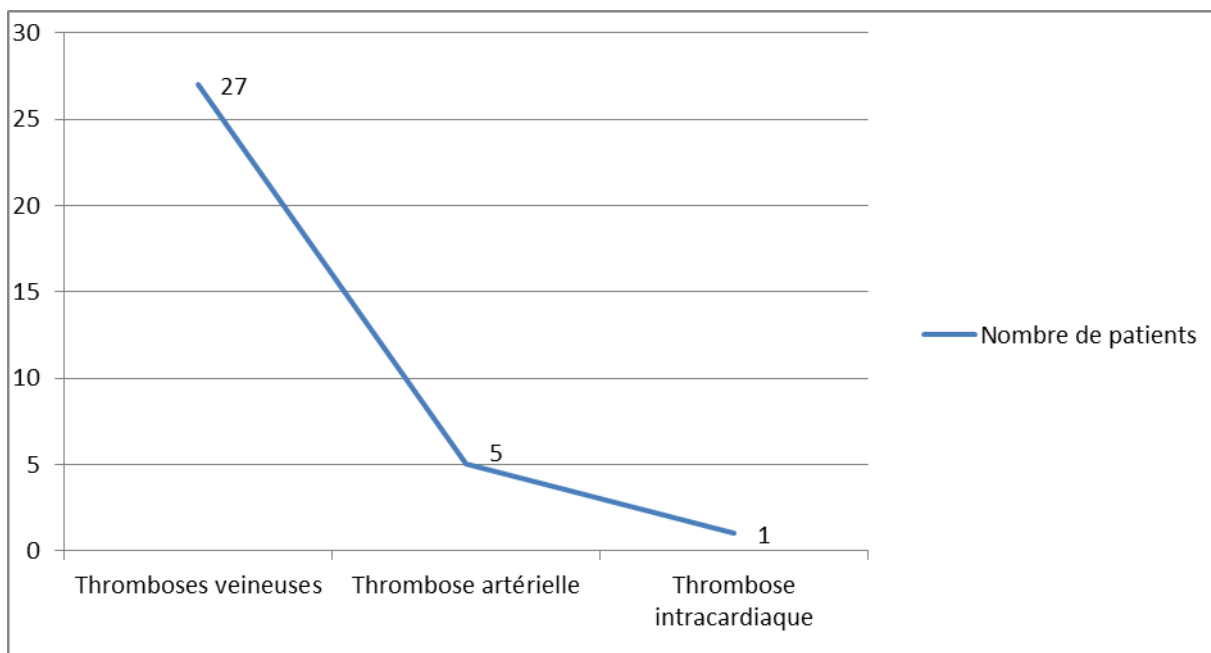
- La carotide externe chez une patiente soit 20% des thromboses artérielles de sexe féminin.
- L'artère radiale et cubitale chez 1 patient soit 20% des thromboses artérielles de sexe masculin.
- Le tronc cœliaque chez 1 patiente soit 20% des thromboses artérielles de sexe féminin.

Au final, 1 seul cas uniquement a été observé de thrombose intracardiaque chez 1 patient de sexe masculin.

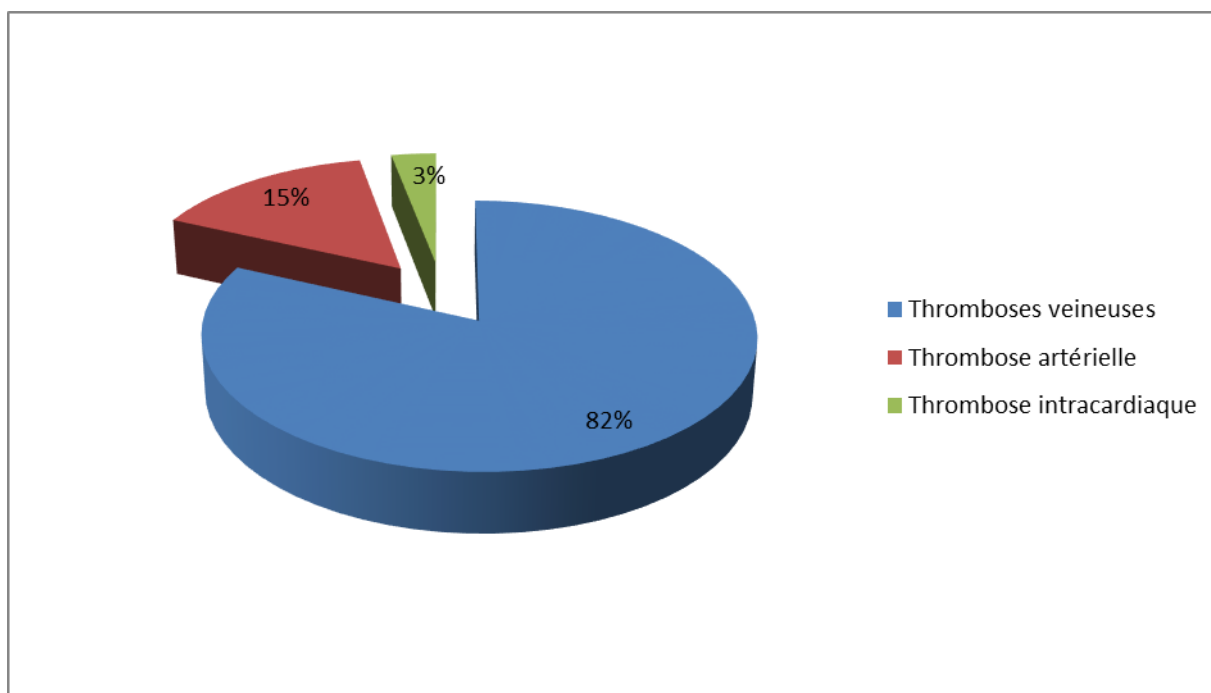
A noter que deux localisations concomitantes étaient notées chez 3 patients. Ces localisations étaient respectivement pour chacun d'entre eux au niveau de la VCI et l'artère iliaque primitive gauche(1 cas), l'artère poplitée droite et gauche(2 cas).

**Tableau 21 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose**

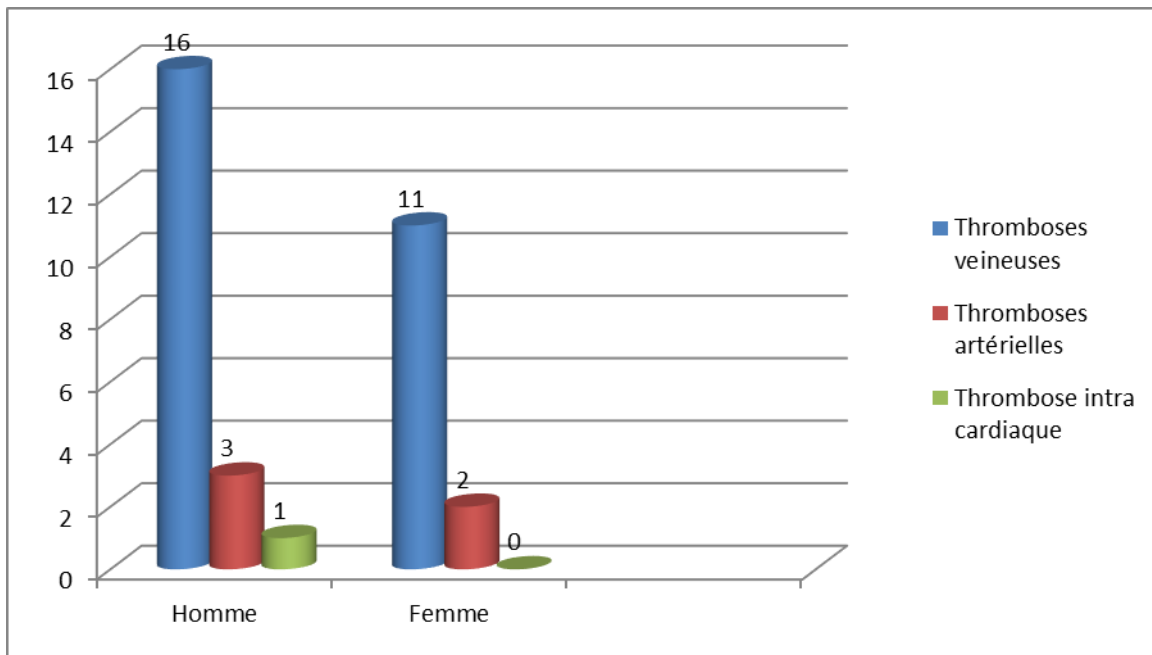
	Thromboses veineuses								Thromboses artérielles				Thrombose intra cardiaque
Nombre totale	27 patients(82%)								5 patients (15%)				1(3%)
Sexe	16 Hommes 11 Femmes								3 Hommes 2 Femmes				1 Homme
Différentes localisations	MI	MS	TP	SDM	VCS	VCI	VS	VCR	Artère temporale	La carotide externe	Le tronc coeliaque	Artère cubitale	
Nombre totale des patients selon la localisation	11 (41%)	3 (11%)	3 (11%)	3 (11%)	4 (15%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	
Nombre des patients selon le sexe et la localisation	6H 5F	1H 2F	2H 1F	1H 2F	3H 1F	1H	1H	1H	2 H	1F	1F	1 H	



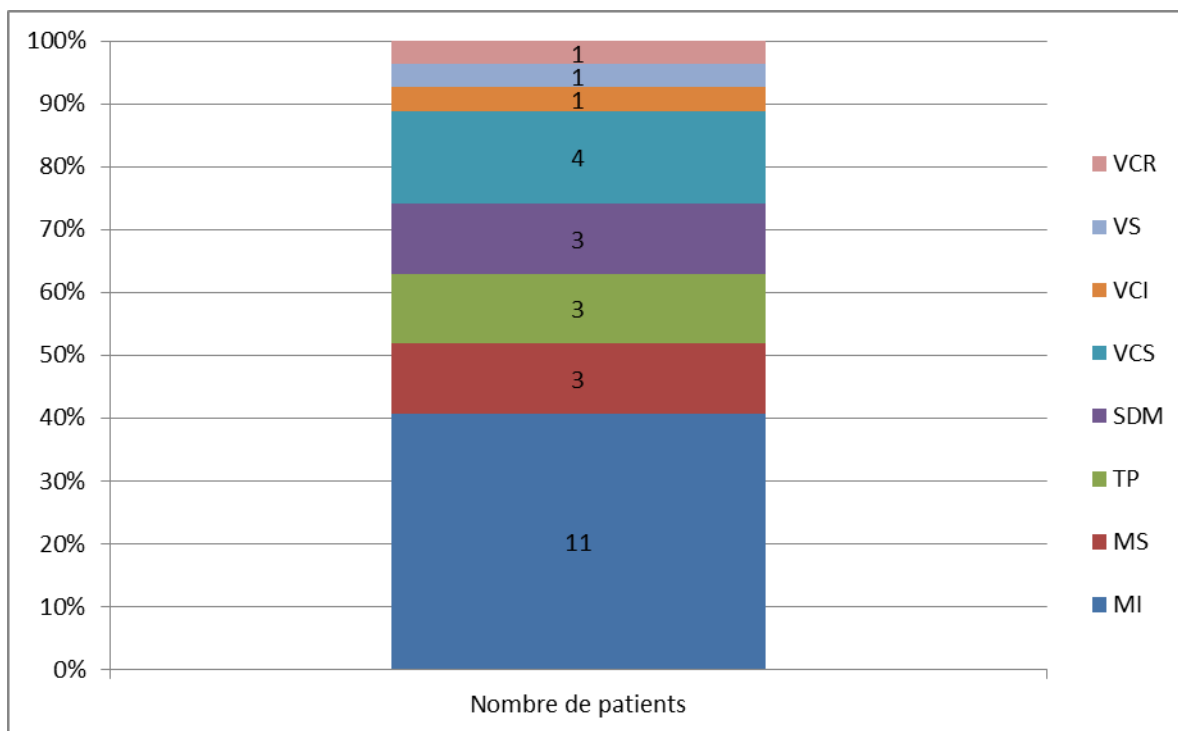
**Figure 13 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose**



**Figure 14 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose**

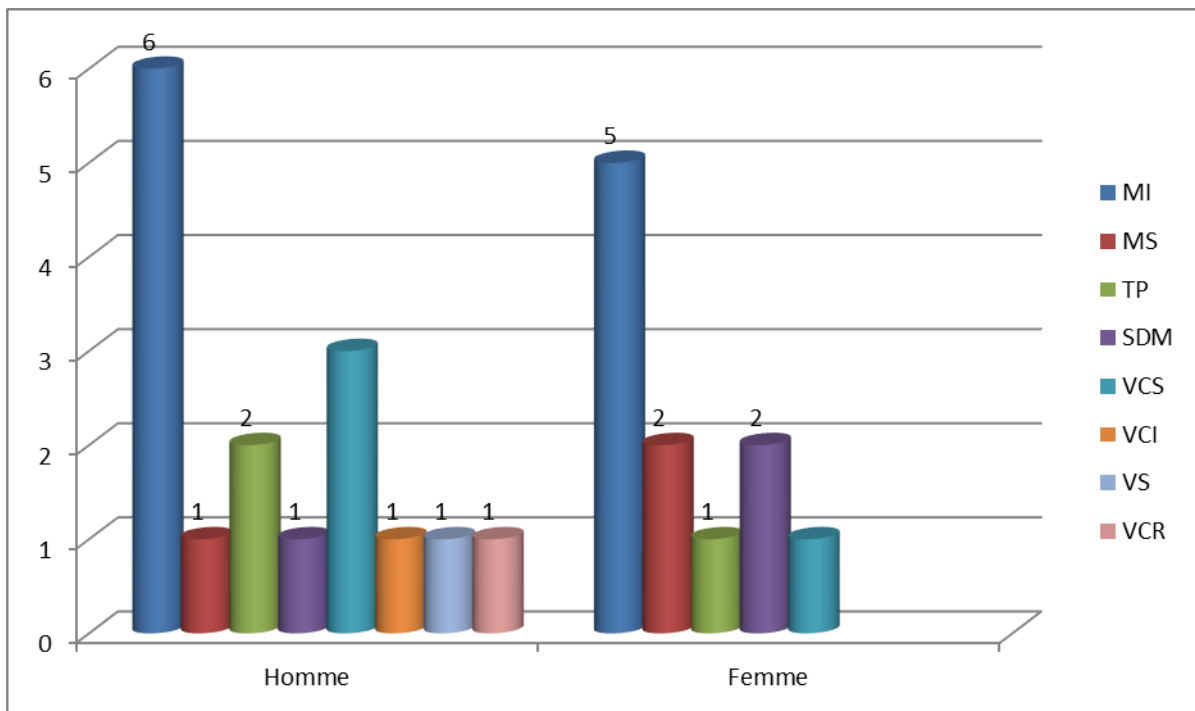


**Figure 15: Localisation de la thrombose selon le sexe**

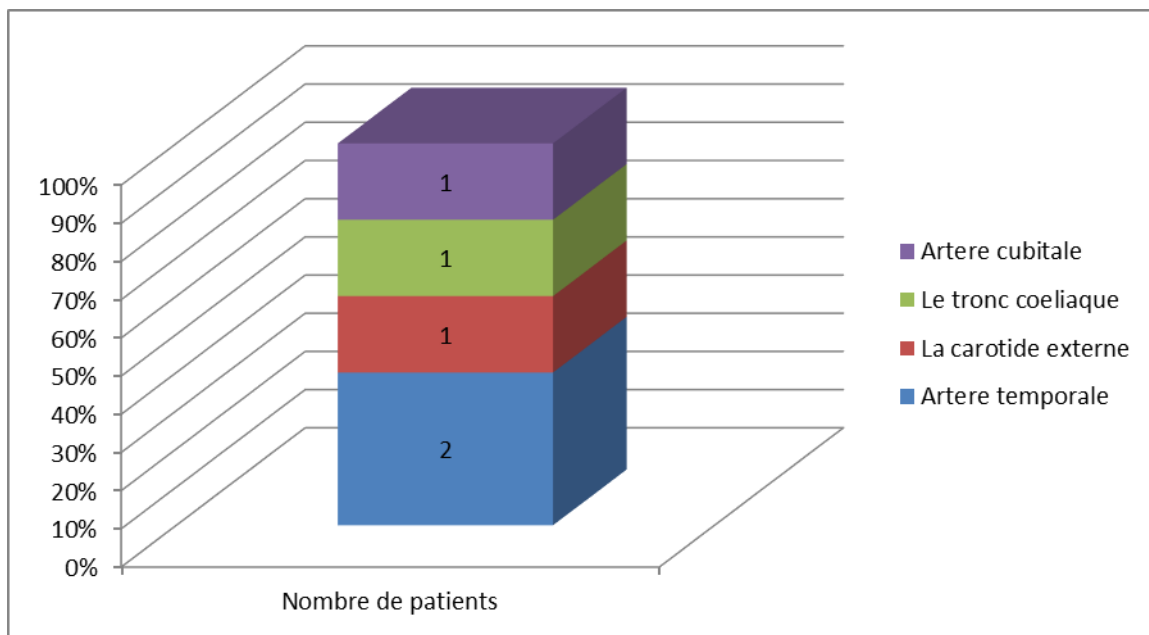


**Figure 16: Thromboses veineuses : répartition des patients selon la localisation de la thrombose**

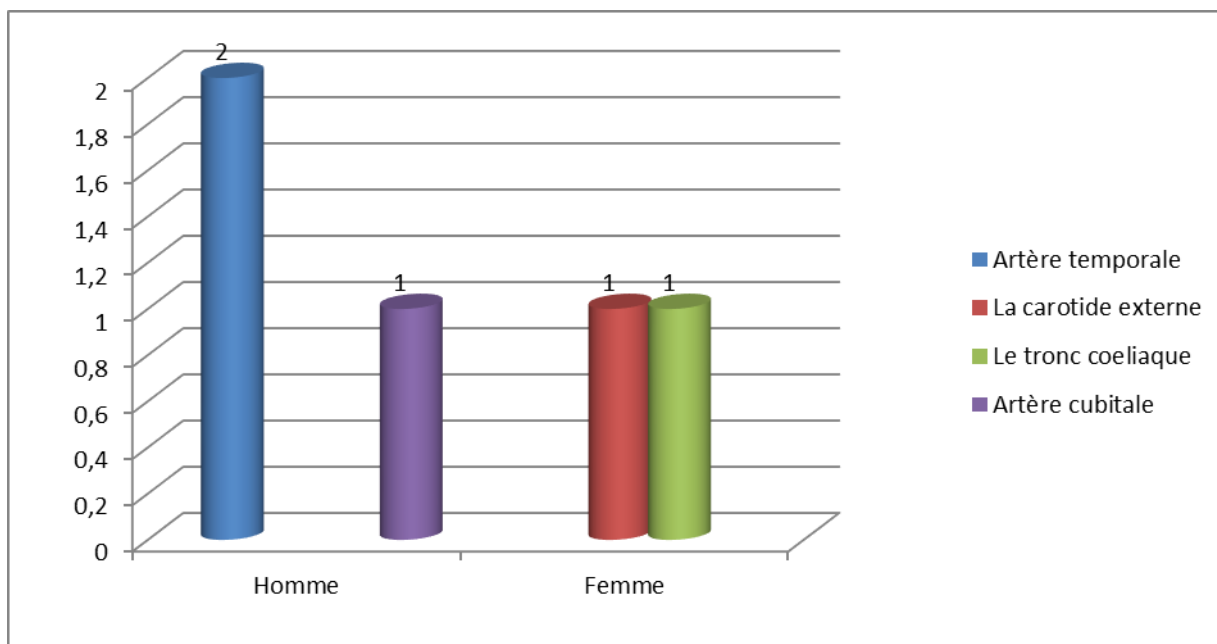




**Figure 17 : Thromboses veineuses : localisation de la thrombose selon le sexe**



**Figure 18 : Thromboses artérielles : répartition des patients selon la localisation de la thrombose**



**Figure 19: Thromboses artérielles :localisation de la thrombose selon le sexe**

## 2.4. Signes cliniques selon la localisation de la thrombose:

### 2.4.1. Thromboses veineuses :

#### a. Membre supérieur et membre inférieur :

Les signes fonctionnels sont représentés essentiellement par une augmentation du volume du membre, douleur et impotence fonctionnelle chez la plupart des patients.

Le signe prédominant est l'œdème avec un pourcentage de 47% au MI (Présent chez 9 patients) et 50% au MS (présent chez 2 patients), la douleur et l'impotence fonctionnelle viennent au 2<sup>ème</sup> plan avec un pourcentage respectivement de 37% (présente chez 7 patients )et 16% (présente chez 3 patients) au MI ,et 25% au MS (présentes chez 2 patients : 1 la douleur et l'autre l'IF).(Figure 20, Figure 21)

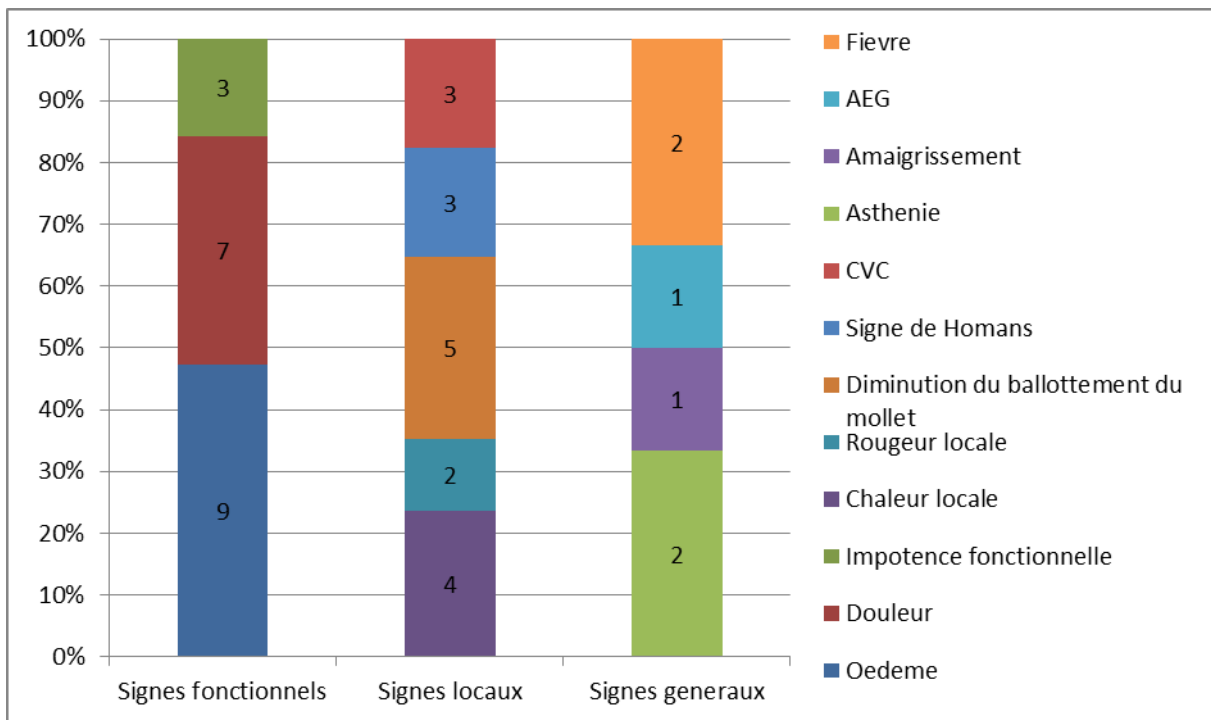
Les signes locaux sont représentés essentiellement par la chaleur locale, la rougeur locale, une diminution du ballottement du mollet, le signe de Homans et une CVC.

Au MI le signe prédominant est la diminution du ballottement du mollet avec un pourcentage de 29% (présent chez 5 patients) , la chaleur locale, la rougeur locale, le signe de Homans et la CVC viennent au 2<sup>eme</sup> plan avec un pourcentage respectivement de 24% (présente chez 4 patients), 12% (présente chez 2 patients), 18% (présent chez 3 patients pour Le signe de Homans et présente chez 3 patients pour la CVC), au MS on note la presence uniquement de la CVC avec un pourcentage de 67% (chez 2 patients) et un comblement des creux sus claviculaires et axillaires avec un pourcentage de 33% (chez 1 patient).(Figure 20, Figure 21)

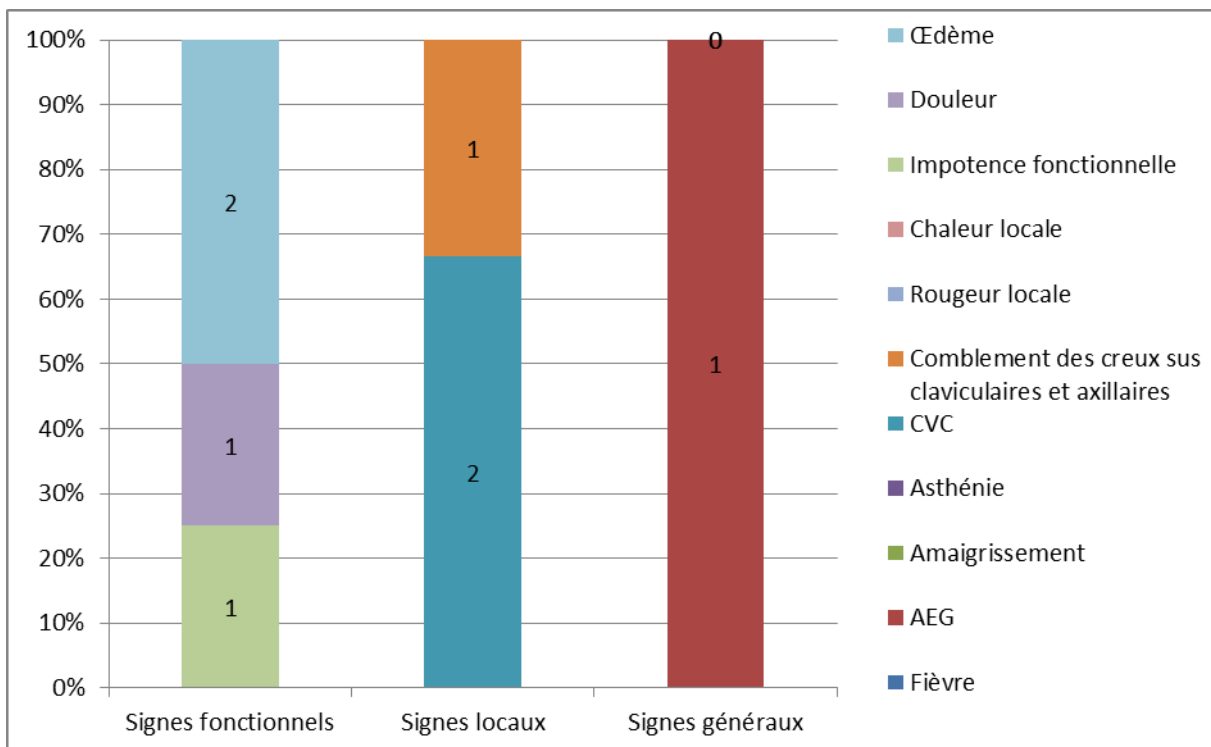
Les signes généraux sont représentés essentiellement par la fièvre, l'asthenie, l'amaigrissement et l'AEG.

Les signes prédominant sont la fièvre (chez 2 patients) et l'asthenie (chez 2 patients) avec un pourcentage de 33%, l'AEG (chez 1 seul patient) et l'amaigrissement (chez 1 patient )viennent au 2<sup>eme</sup> plan avec un pourcentage de 17% au MI, au MS on note la présence uniquement de l'AEG chez 1 seul patient.(Figure 20, Figure 21)

A noter que d'autres signes cliniques ont été observés tels la dyspnée(en rapport avec l'embolie pulmonaire dans 1 cas), les cephalées et bourdonnement d'oreille et un syndrome hémorragique.



**Figure 20: Répartition des patients selon le mode de révélation de la thrombose au niveau des MI**

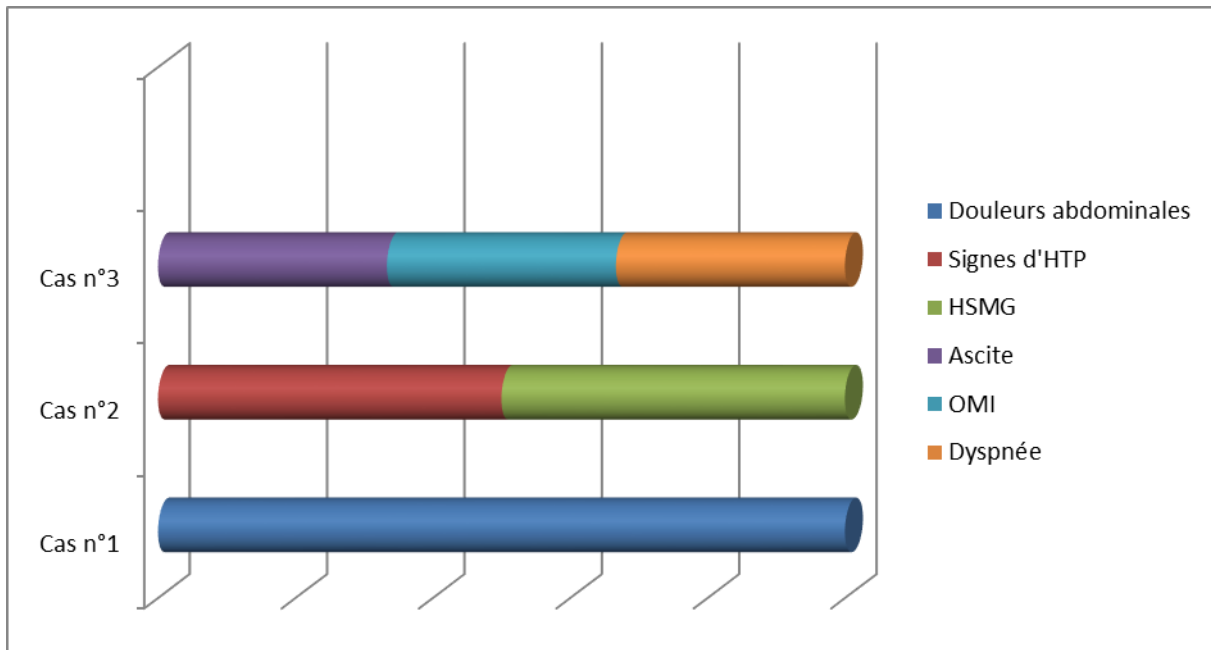


**Figure 21 : Répartition des patients selon le mode de révélation de la thrombose au niveau des MS**

**b. Thromboses veineuses abdominales :**

**✚ Tronc porte :**

Les signes cliniques diffèrent d'un cas à l'autre et sont représentés essentiellement par la douleur abdominale dans le 1<sup>er</sup> cas, HSMG et signes d'HTP dans le 2<sup>eme</sup> cas, l'ascite, œdèmes des MI et la dyspnée dans le 3<sup>eme</sup> cas.(Figure 22)



**Figure 22 : Mode de révélation de la thrombose portale selon le cas**

**✚ La veine cave inférieure(VCI) :**

Au niveau de la VCI les signes sont représentés essentiellement par la dyspnée, l'absence des pouls tibiaux et pédieux avec œdème lisse du MIG chez 1 seul patient.

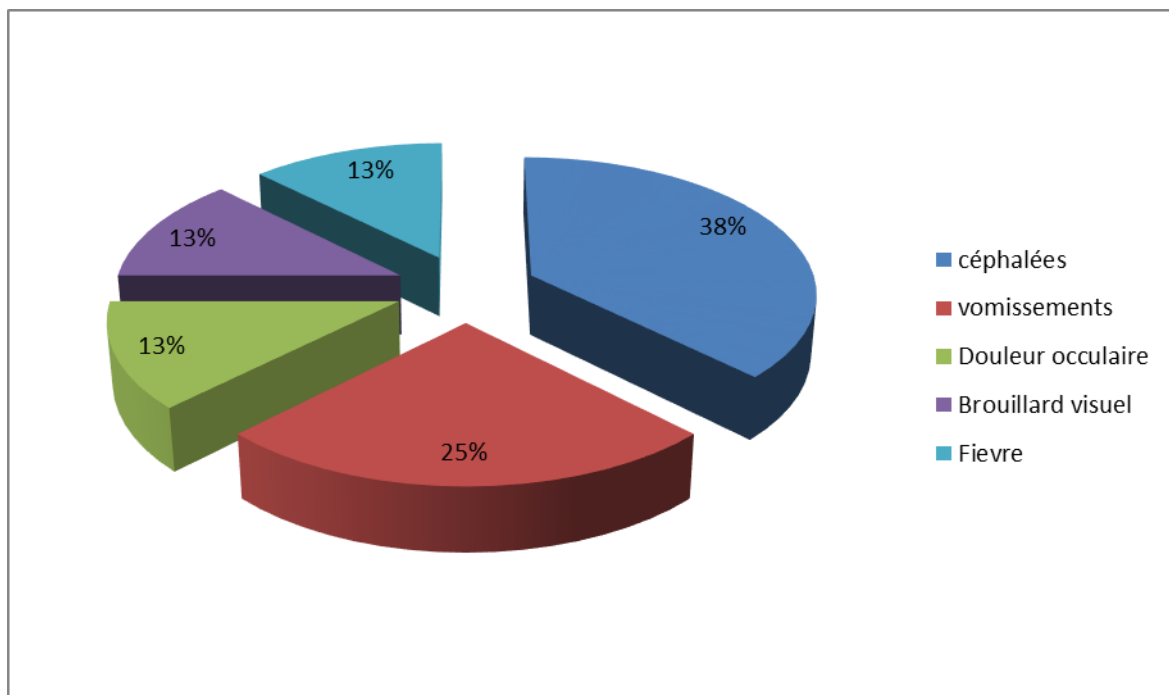
**✚ La veine splénique :**

Les signes cliniques sont représentés essentiellement par une AEG, une douleur osseuse et musculaire de l'hémicorps gauche et des 2 flancs, une fièvre et frissons nocturne chez 1 seul patient.

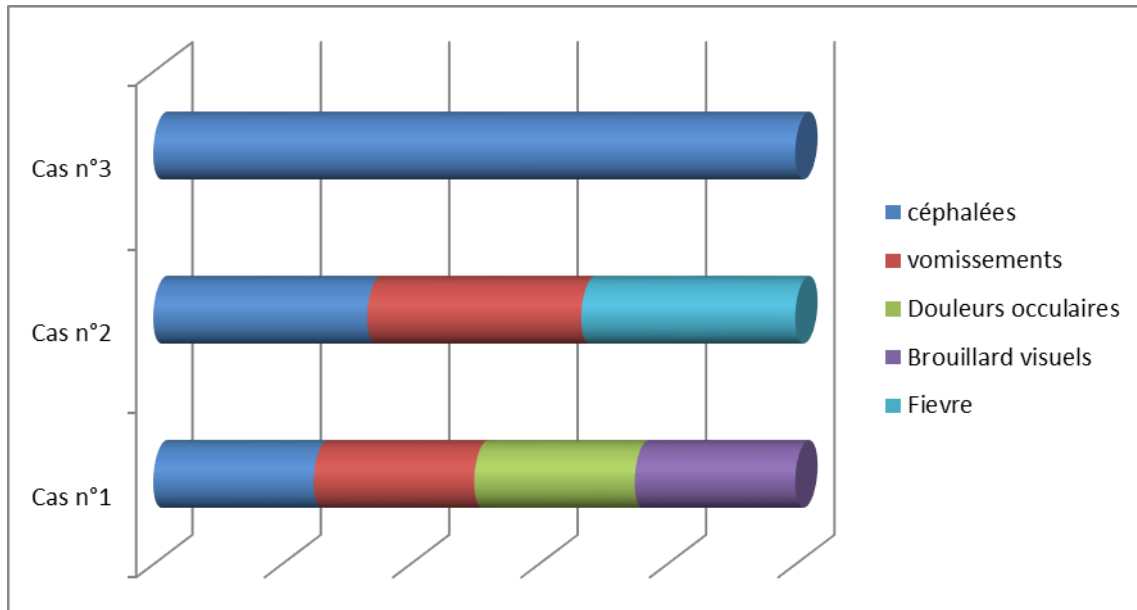
c. **Sinus dure mériens : (Veines cérébrales)**

Les signes cliniques sont représentés essentiellement par les céphalées, vomissements, la douleur oculaire et le brouillard visuel.

Le signe prédominant est les céphalées d'aggravation progressive, rebelles au traitement antalgique usuel chez tous les patients(3 cas) avec un pourcentage de 38%, les vomissements chez 2 patients avec un pourcentage de 25%, la douleur oculaire, le brouillard visuel et la fièvre chez 1 seul patient avec un pourcentage de 13%.(Figure 23, Figure 24)



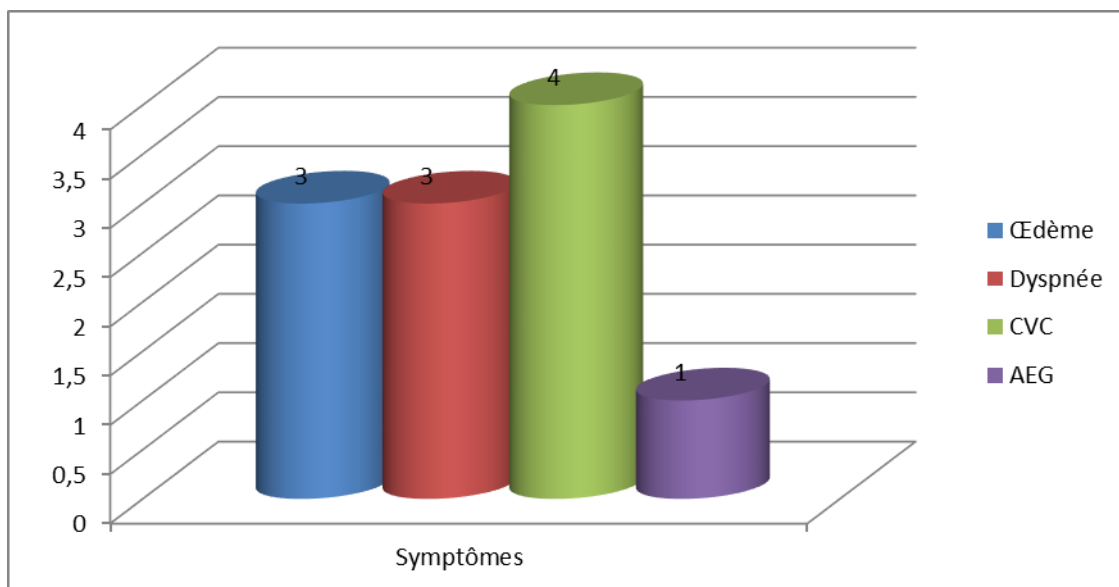
**Figure 23 : Mode de révélation de la thrombose veineuse cérébrale**



**Figure 24 : Mode de révélation de la thrombose veineuse cérébrale selon le cas**

**d. La veine cave supérieur(VCS) :**

Au niveau de la VCS, les signes cliniques sont représentés essentiellement par un syndrome cave supérieur : œdème du visage, du cou, des creux sus claviculaires et la partie supérieur du thorax ainsi qu’une dyspnée chez 3 patients, une CVC thoraco-abdominale chez 4 patients ; une AEG chez 1 patient.(Figure 25)



**Figure 25 : Mode de révélation de la thrombose de la VCS**

e. La veine centrale de la rétine :

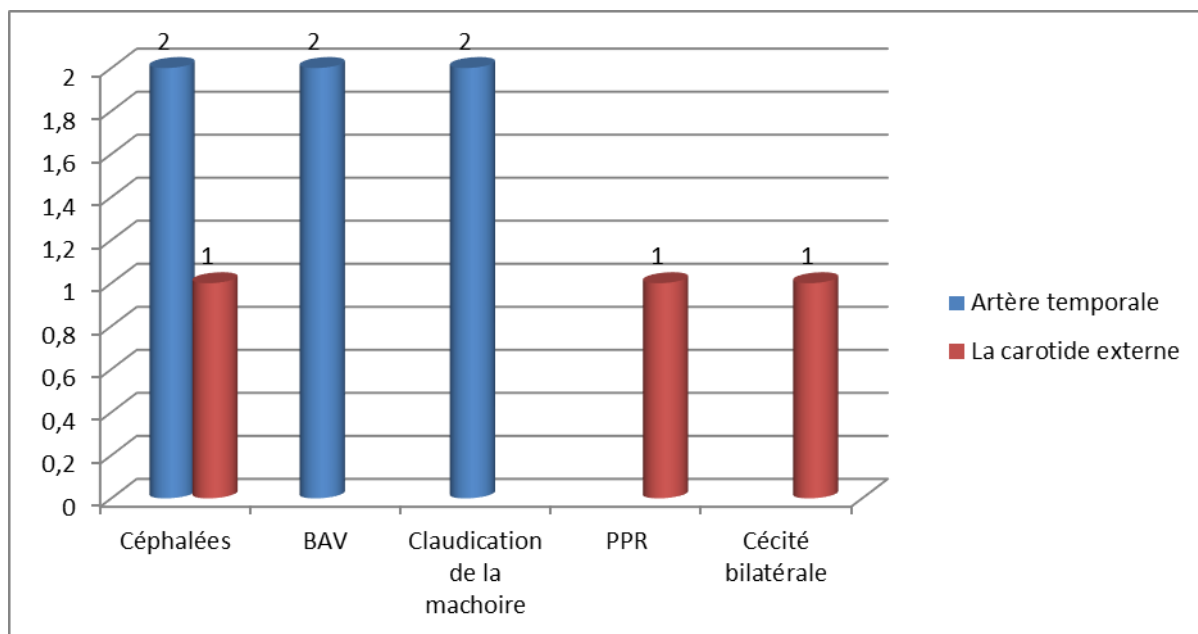
Les signes cliniques sont représentés essentiellement par la baisse de l'acuité visuelle sans douleur ni rougeur oculaire en regard.

2.4.2. Thromboses artérielles :

a. La carotide externe et l'artère temporale :

Les signes cliniques sont représentés essentiellement par une BAV, des céphalées temporelle bilatérale, une claudication de la machoire, PPR et cécité bilatérale.

Le signe prédominant est les céphalées chez 3 patients avec un pourcentage de 33 %, la claudication de la machoire et la BAV chez 2 patient soit 22% , la PPR et la cécité bilatérale chez 1 seul patient soit 11%.(Figure 26)



**Figure 26 : Différents signes révélant une thrombose de la carotide externe et de l'artère temporale**



**b. Artère cubitale :**

Les signes cliniques sont représentés essentiellement par une douleur du membre , cyanose, anesthésie des extrémités, absence de pouls cubital et présence de signe d'insuffisance circulatoire dans le territoire de l'artère cubitale chez 1 seul patient.

**c. Tronc cœliaque :**

Les signes cliniques sont représentés essentiellement par une douleur abdominale intense, des vomissements et une diarrhée liquidienne rebelle au traitement chez 1 seul patient.

**2.4.3. Thrombose intracardiaque :**

Les signes cliniques sont représentés essentiellement par un sd fébrile et une altération de l'état général sans autres signes associés.

**3. Données paracliniques :****3.1. Biologie :****3.1.1. Hémogramme :**

Tous nos patients ont bénéficié d'une NFS qui a objectivé :

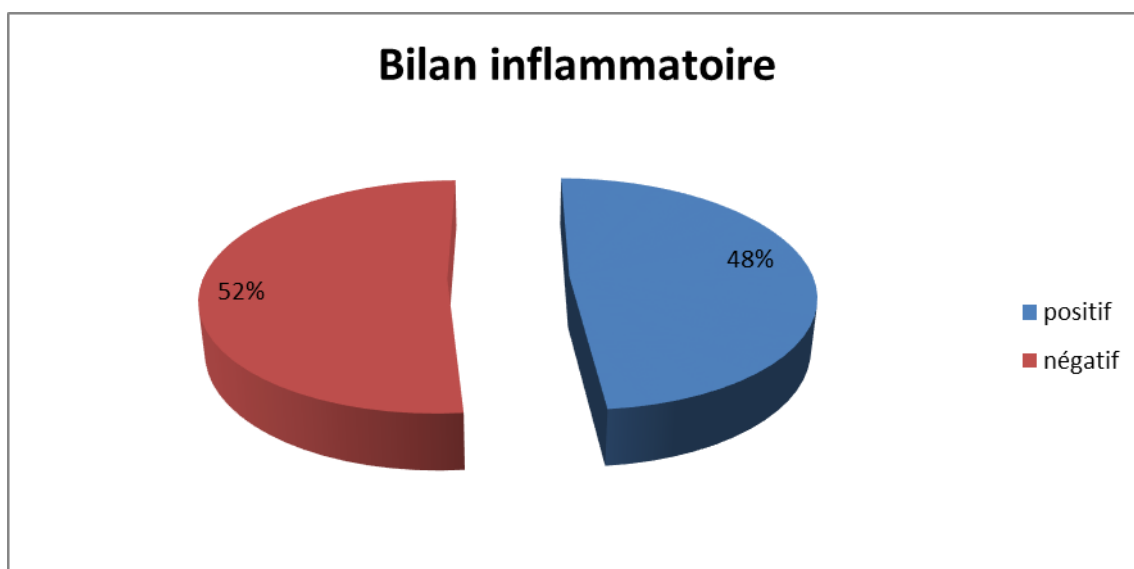
- Une anémie hypochrome microcytaire chez 5 patients avec un taux d'hémoglobine variant entre 8,6 g/dl et 12 g/dl.
- Une anémie normochrome normocytaire chez 2 patients avec un taux d'hémoglobine variant entre 6,9 g/dl et 7,1 g/dl dont une arégénérative avec au médullograme une plasmocytose à 40%.
- Une anémie normochrome macrocytaire chez 2 patients avec un taux d'hémoglobine variant entre 10,1 g/dl et 12 g/dl et un VGM variant entre 110

$\mu\text{m}^3$  et  $129 \mu\text{m}^3$  , on note la présence d'une carence en Vit B12 dans les 2 cas.

- Une polyglobulie chez 1 seul patient avec un taux d'hémoglobine à 17,9 g/dl et l'hématocrite à 58,3%.
- Une bicytopenie chez 3 patientes :
  - 1ère patiente : anémie à 6,4 g/dl normochrome normocytaire et une thrombopénie à  $46000/\text{mm}^3$  . (A noter que cette patiente à une hyperleucocytose associée à  $303000/\text{mm}^3$  et une lymphocytose à  $9500/\text{mm}^3$ ).
  - 2ème patiente : anémie à 10,3 g/dl normochrome normocytaire et une leucopénie à  $3090/\text{mm}^3$ .
  - 3ème patiente : anémie à 11g/dl normochrome normocytaire et une thrombopénie à  $63000/\text{mm}^3$ .
- Une hyperleucocytose à PNN chez 8 patients avec un taux de GB variant entre  $10640/\text{mm}^3$  et  $20380/\text{mm}^3$  et un taux de PNN variant entre  $7590/\text{mm}^3$  et  $18270/\text{mm}^3$ .
- Une thrombocytose chez 5 patients avec un taux de PLQ variant entre  $596000/\text{mm}^3$  et  $1479000/\text{mm}^3$ ( s'assurer du taux parce que autrement c'est une thrombopénie et donc une pancytopenie et non une bicytopenie chez la patiente).
- Une thrombopénie chez 4 patients avec un taux de PLQ variant entre  $103000/\text{mm}^3$  et  $141000/\text{mm}^3$ .
- Une lymphopénie à  $800/\text{mm}^3$  chez 1 seule patiente.
- Une lymphocytose à prolymphocyte B à  $9500/\text{mm}^3$  chez 1 seule patiente.

### 3.1.2. Bilan inflammatoire : VS,CRP,Fibrinogène

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan inflammatoire revenant en faveur d'un syndrome inflammatoire chez 16 patients soit 48% avec un taux de CRP variant entre 12,4mg/l et 237 mg/l.(Figure 27)



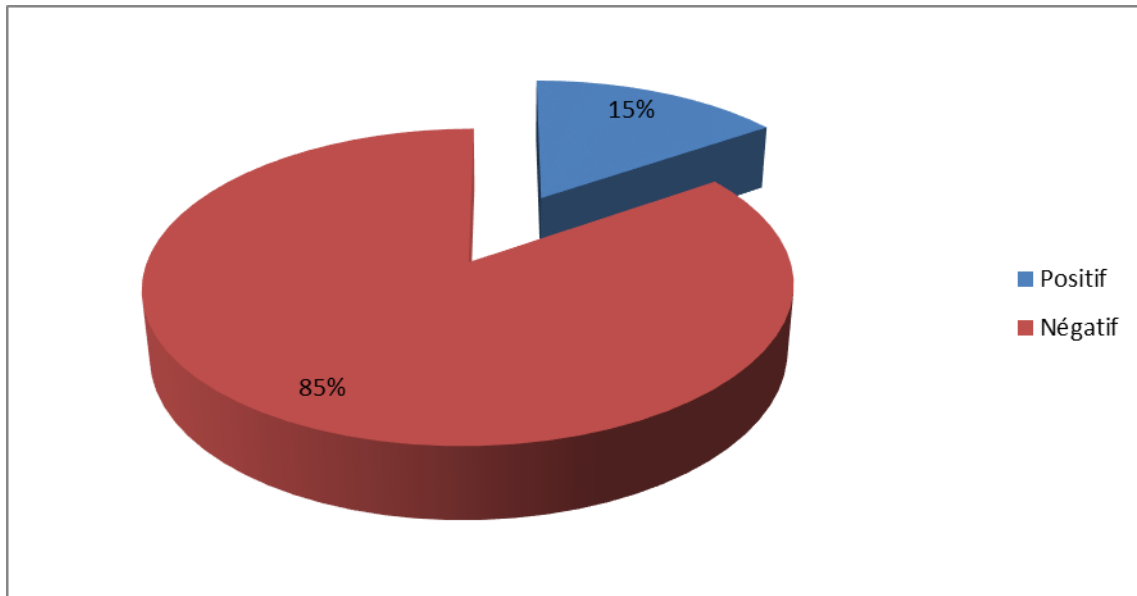
**Figure 27 : Répartition des patients selon le résultat du bilan inflammatoire**

### 3.1.3. Ponction lombaire : (3 cas de thrombose veineuse cérébrale)

Normale dans les 3 cas.

### 3.2. Bilan immunologique : ( Anticorps anti nucléaires et Anticorps anti phospholipides)

- 13 patients ont bénéficié d'un bilan immunologique soit 39 % des cas dont 11 sont revenus négatifs soit 85% et 2 positifs soit 15%.(Figure 28)
- 1 er cas : Ac anti nucléaires, Ac antiphospholipides(Anticoagulants circulants, anticardiolipine et anti B2 GPI)sont positifs. (A noter que les Ac anti DNA, anti RNP/SM, anti SSA et anti SBB sont positifs chez le même patient).
- Le 2 ème cas : les anticoagulants circulant sont les seuls Ac positifs.



**Figure 28 : Répartition des patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique(13 patients) selon le résultat du bilan**

### **3.3. Bilan de thrombophilie : (Prot C, Prot S, Mutation facteur 5 Leiden, Mutation facteur 2, Antithrombine 3, Homocystéinémie)**

11 patients ont bénéficié d'un bilan de thrombophilie dont 4 sont revenus normaux et 7 présentant :

- Une hyperhomocystéinémie dans 5 cas dont les valeurs sont : 23,42  $\mu\text{mol/l}$ , 25,50  $\mu\text{mol/l}$  et 94,52  $\mu\text{mol/l}$ . (Valeurs normales : 5,46  $\mu\text{mol/l}$  /16,20  $\mu\text{mol/l}$ ) et dont 4 sont secondaires à une carence en vitamine B12.
- Une mutation Jack 2, dans 1 cas.
- Une mutation du facteur 5 de Leiden dans 1 seul cas.

### **3.4. Typage HLA B51 :**

Réalisé chez 2 patients uniquement avec un résultat négatif.

### **3.5. Marqueurs tumoraux :**

Réalisés chez 13 patients dont 9 sont revenus négatifs et 4 positifs : ACE+++ dans les 4 cas , AFP et ACE dans 1 seul cas.

### **3.6. Bilan radiologique :**

#### **3.6.1. Doppler :**

18 patients ont bénéficié d'un doppler de siège différent selon la symptomatologie permettant ainsi de poser le diagnostic de thrombose en précisant le siège et l'étendu dans 15 cas seulement.

#### **3.6.2. Angioscanner/ TDM(Selon la localisation) :**

- L'angioscanner a été réalisé chez 5 patients permettant de poser le diagnostic de thrombose ainsi que le siège et l'étendu dans les 5 cas.
- A noter que la TDM (selon la localisation : cérébrale, abdomino pelvienne...) a été réalisée chez 6 patients et a permis de poser le diagnostic de thrombose en précisant le siège et l'étendu ainsi qu'une éventuelle étiologie possible.

#### **3.6.3. AngioIRM :**

Réalisé chez 4 patients permettant de poser le diagnostic de thrombose en précisant le siège et l'étendu dans les 4 cas.

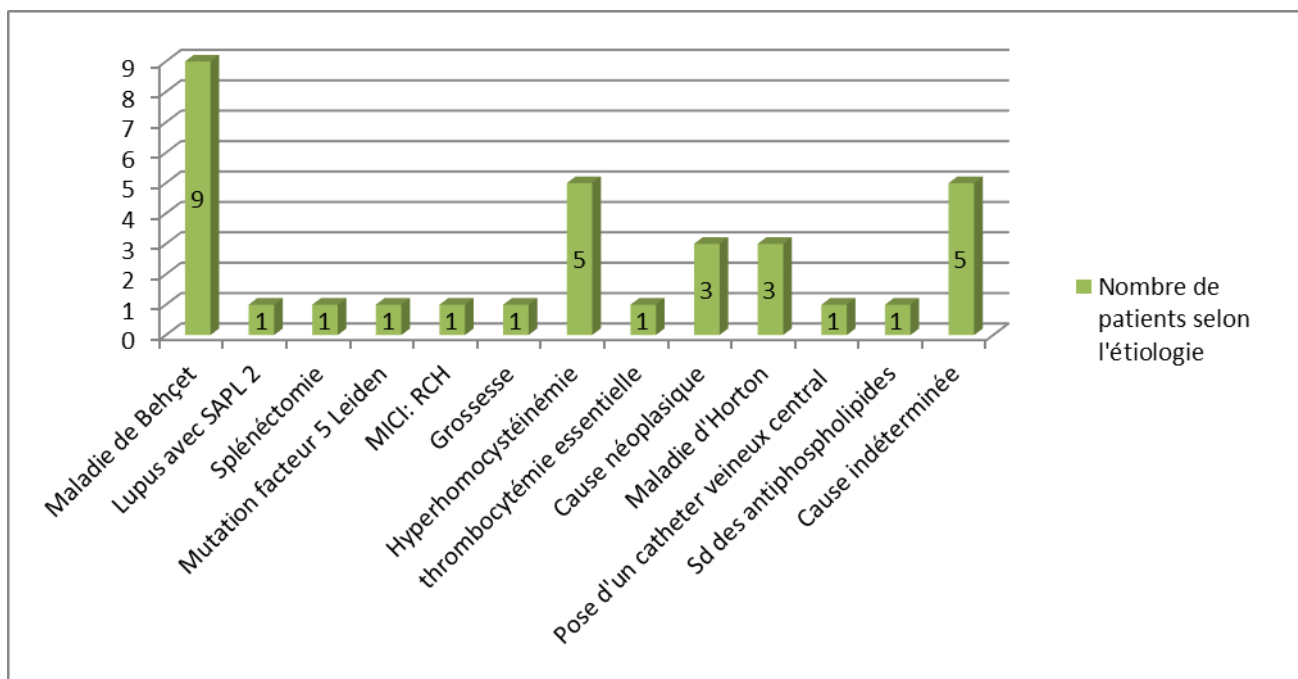
### **4. Diagnostic étiologique retenu :**

L'enquête étiologique a été réalisé chez tous les patients et a révélé principalement : (Figure 29, Figure 30)

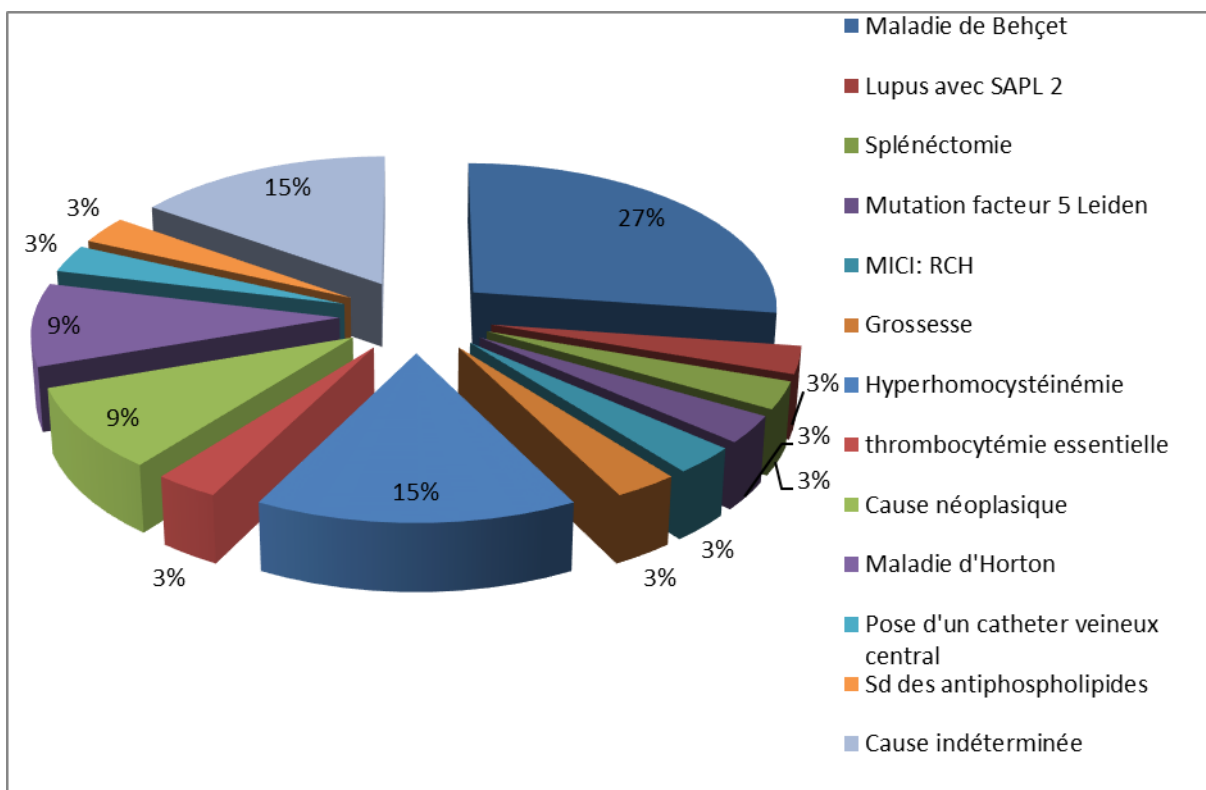
- La maladie de Behçet dans 9 cas soit 27%.
- Lupus avec syndrome des antiphospholipides secondaire dans 1 cas soit 3%.
- Une Maladie inflammatoire chronique de l'intestin : un recto colite hémorragique (RCH) dans 1 seul cas soit 3%.
- Mutation du facteur 5 Leiden dans 1 cas soit 3%.
- Une hyperhomocystéinémie dans 5 cas soit 15% (dont 4 sont secondaires à une carence en Vit B12).
- Une thrombocytémie essentielle par mutation Jack 2 dans 1 cas soit 3%.

- Un syndrome des antiphospholipides dans 1 cas soit 3%.
- Une cause néoplasique : leucémie, lymphome de Hodgkin, et myélome multiple dans 3 cas soit 9%.
- Maladie d'Horton dans 3 cas soit 9%.
- Pose d'un cathéter veineux central dans 1 cas soit 3%.
- Splénectomie totale avec thrombocytose dans 1 cas soit 3%.
- Grossesse (A noter que le bilan immunologique et de thrombophilie sont négatifs) dans 1 cas soit 3%.
- La cause est restée indéterminée dans 5 cas soit 15%.

**NB :** L'étude des dossiers à notre disposition n'a pas retrouvé de cas de néoplasie solide, très probablement parce que les malades sont transférés au service d'oncologie médicale avec dossier.



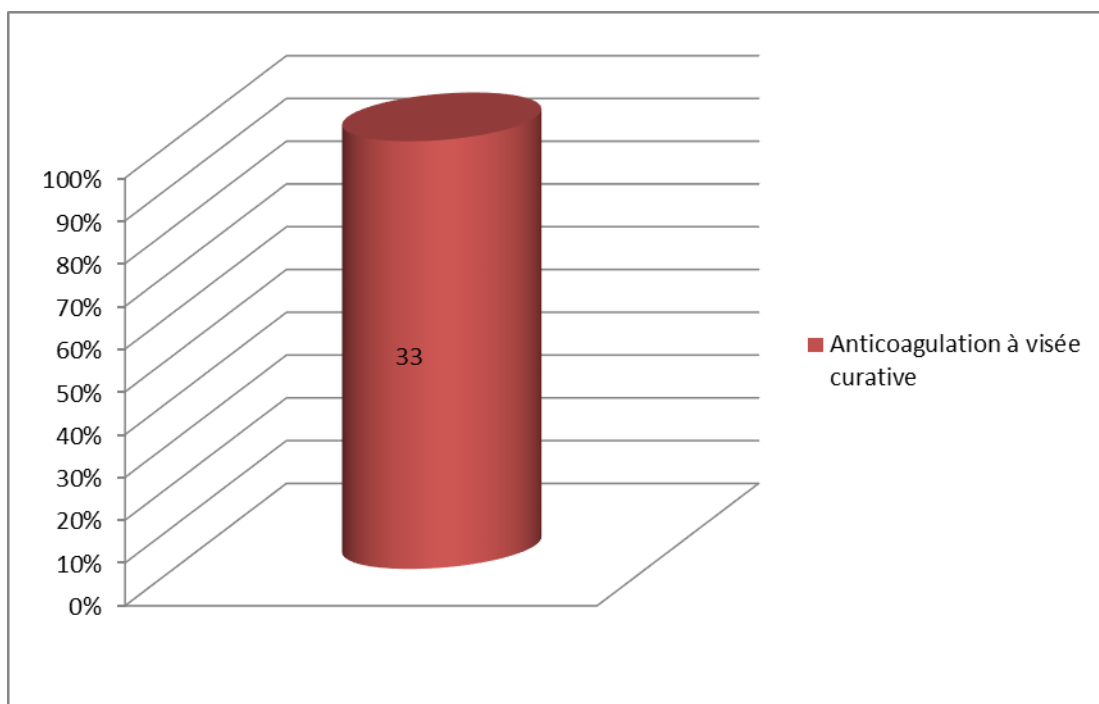
**Figure 29 : Répartition des patients selon l'étiologie de la thrombose**



**Figure 30 : Répartition des patients selon l'étiologie de la thrombose**

## 5. Traitement et évolution :

- Tous nos patients soit 33 patients (100%) ont reçu une anticoagulation à visée curative à base de l'Acénocoumarol, le Rivaroxaban ou l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : Enoxaparine sodique, ceci parallèlement au traitement étiologique (Immunosuppresseur, corticothérapie, Vitamine B12...).(Figure 31)



**Figure 31 :Nombre de patients ayant reçu une anticoagulation à visée curative**

L'évolution était favorable dans 21 cas soit 64% avec une bonne amélioration clinique et paraclinique : reperméabilisation du vaisseau thrombosé.(Figure 32, Figure 33)

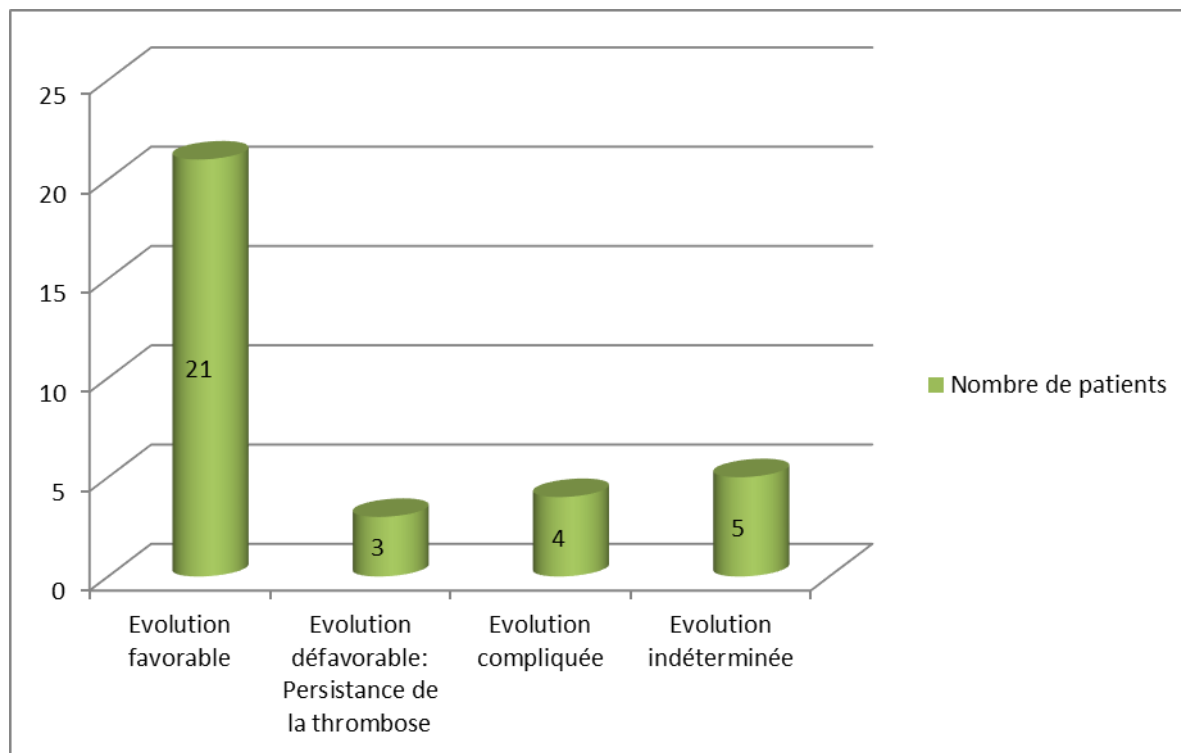
Par ailleurs, l'évolution était marquée par la persistance de la thrombose malgré le traitement anticoagulant à visée curative et le traitement étiologique chez 3 patients soit 9% et l'apparition de complications (extension de la thrombose, survenue d'une nouvelle thrombose à distance de la localisation initiale, survenue



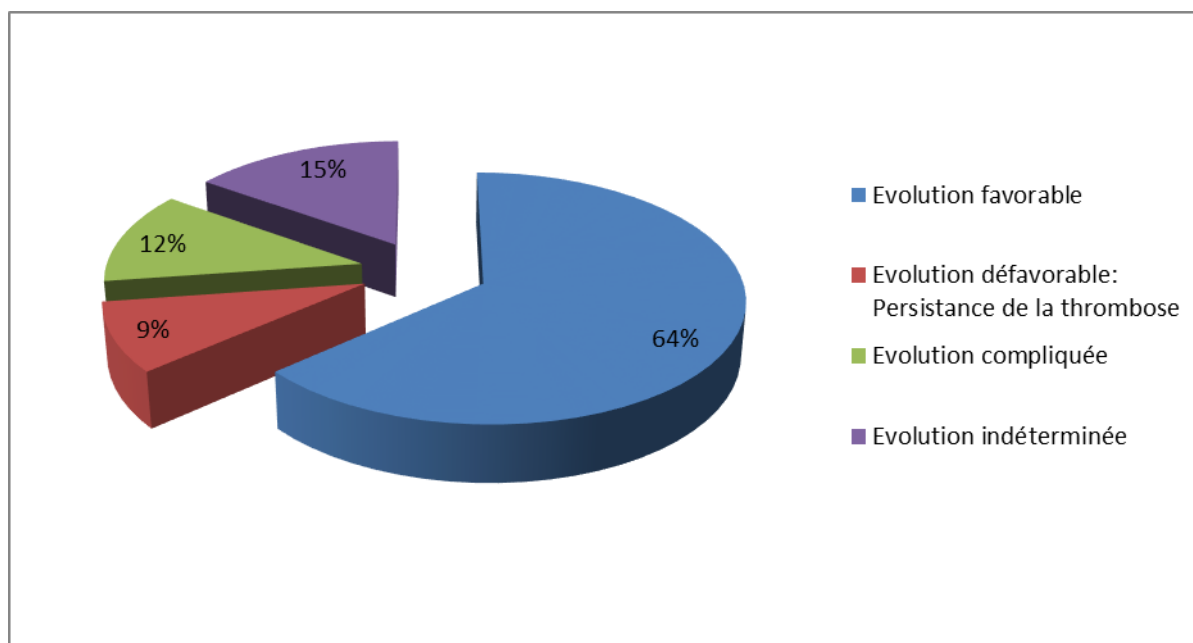
d'une embolie pulmonaire) chez 4 autres patients soit 12% tels : (Figure 32, Figure 33)

- La survenue d'une thrombose de la partie distale de l'artère splénique étendu sur environ 25mm avec infarctus massif de la rate chez 1 patiente dont le diagnostic est un infarctus mésentérique par occlusion du tronc cœliaque, après mise en route du traitement on note une repermeabilisation de l'artère splénique avec une petite rate.
- La découverte d'une occlusion de la veine centrale de la rétine à l'examen ophtalmologique qui s'est compliquée par la suite de glaucome néovasculaire chez 1 patient dont le diagnostic est un Angiobehçet : thrombophlébite fémorale droite récidivante, mis par la suite sous injection d'anti angiogénique( 5 bolus d'endoxan et immunosuppresseur)
- La survenue d'une embolie pulmonaire chez 2 patients soit, l'une compliquant une thrombose sur cathéter veineux central et l'autre une thrombose surale droite.

L'évolution était indéterminée chez 5 de nos patients soit 15%.(Figure 32, Figure 33)



**Figure 32 : Répartition des patients selon le type d'évolution**



**Figure 33 : Répartition des patients selon le type d'évolution**

6. Tableau récapitulatif :Tableau 22 : Récapitulatif

	Age	Sexe	Antécédents particuliers de (Thrombose récidivante ou MVTE, aptose buccale, maladie chronique connue : Behçet par exemple)	Localisation de la thrombose	Etiologie de la thrombose	Particularités
Patient 1	55ans	M	Non	Membre supérieur droit : Veine humérale, veine sous Clavière et veine jugulaire interne droites	Indéterminée	Localisation inhabituelle de la thrombose : membre supérieur
Patient 2	34ans	F	Non	Membre supérieur gauche : Veine axillaire et veine sous Clavière gauches	Lymphome de Hodgkin	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose : -Membre supérieur -Cause néoplasique de la thrombose : Thrombophlébite révélant un Lymphome de Hodgkin
Patient 3	19ans	F	Oui	Membre supérieur gauche : Veine céphalique, basilique et ulnaire gauches	Maladie de Behçet	Localisation inhabituelle de la thrombose : -Membre supérieur
Patient 4	48ans	F	Non	VCS	Catheter veineux central N.B : présence d'une thrombocytose	Localisation inhabituelle de la thrombose : VCS

Patient 5	31ans	M	Oui	-Membre inférieur : veine fémorale droite et ses afférentes, lors de l'évolution le patient a présenté une thrombose au niveau de la veine centrale de la rétine.	Maladie de Behçet	Localisation concomitante et inhabituelle de la thrombose : -VCR+VFD
Patient 6	55ans	M	Non	Membre inférieur gauche : veine poplitée	Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12	Etiologie inhabituelle de la thrombose : Hyperhomocystéinémie par carence en Vit B12
Patient 7	84ans	F	Non	Membre inférieur droit : veine surale droite avec apparition d'une embolie pulmonaire lors de l'évolution	Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12	Etiologie inhabituelle de la thrombose : Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12
Patient 8	44ans	M	Oui	Membre inférieur droit et gauche : veine poplitée droite et gauche (thrombophlébite bilatérale)	Maladie de Behçet	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose : -Membre inférieur droit et gauche : thrombophlébite poplitée bilatérale précédant la poussée aphteuse permettant de retenir le diagnostic de Maladie de Behçet
Patient 9	59ans	F	Non	Membre inférieur gauche: veine iliaque externe, veine fémorale commune et veine poplitée	Leucémie	Etiologie inhabituelle néoplasique de la thrombose : Thrombophlébite révélant une Leucémie à prolymphocyte B.

Patient 10	39ans	M	Non	Membre inférieur gauche: veine iléo fémorale gauche	Myélome multiple	Etiologie inhabituelle néoplasique de la thrombose : Thrombophlébite révélant un myélome à chaîne légère associé à la présence d'anticoagulant circulant de type lupique.
Patient 11	40ans	M	Oui	Membre inférieur droit et gauche : veine poplitée droite et gauche(Thrombophlébite bilatérale)	Maladie de Behçet	localisation bilatérale concomitante inhabituelle de la thrombose : -Membre inférieur droit et gauche : thrombophlébite poplitée bilatérale -Maladie de Behçet
Patient 12	42	M	Oui	Membre inférieur droit (récidivante)	Lupus avec SAPL secondaire	Etiologie récidivante de la thrombose révélatrice : Lupus avec SAPL secondaire
Patient 13	30ans	F	Oui	Membre inférieur gauche: veine iliaque gauche isolée : TVP proximale isolée	Maladie de Behçet N.B : présence d'une thrombocytose	localisation inhabituelle de la thrombose : -Veine iliaque gauche isolée : TVP pélvienne
Patient 14	27ans	F	Oui (Splénectomie totale)	Membre inférieur gauche: veine fémorale commune gauche	Splénectomie totale avec thrombocytose	Etiologie de la thrombose : Splénectomie avec thrombocytose
Patient 15	85ans	F	Oui	Membre inférieur gauche (récidivante)	Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12	Etiologie inhabituelle de la thrombose : Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12
Patient 16	30ans	M	Non	Tronc porte étendue à la bifurcation porte et ses branches droite et gauche ainsi qu'au confluent spléno mésentérique	Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose : -Tronc porte -Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12

Patient 17	33ans	F	Non, mais contexte de grossesse (sd oedémateux ascitique pendant la grossesse et persistant 2 semaines du post partum)	Tronc porte	En rapport avec la grossesse( A noter que le bilan immunologique et de thrombophilie sont négatifs)	Localisation inhabituelle de la thrombose : tronc porte.
Patient 18	32ans	M	Non	Tronc porte	Indeterminée	Localisation inhabituelle de la thrombose : Tronc porte
Patient 19	25ans	M	Oui	Sinus longitudinal supérieur et le sinus latéral droit	Maladie de Behçet	Localisation rare de la thrombose : -Sinus dure-mérien
Patient 20	49ans	F	Non	Sinus latéral supérieur et veines corticales pariétales supérieurs	Thrombocytémie essentielle par mutation Jack2	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose : -Sinus dure-mériens -Thrombocytémie essentielle
Patient 21	22ans	F	Non	Sinus transverse et sigmoïde gauche	RCH	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose : -Sinus dure-mériens -RCH
Patient 22	60ans	M	Oui	Veine cave supérieure (récidivant)	Indeterminée	Localisation inhabituelle de la thrombose: VCS
Patient 23	42 ans	M	Oui	Veine cave supérieure (récidivant)	Maladie de Behçet	Localisation inhabituelle de la thrombose: -VCS
Patient 24	40 ans	M	Non	Veine cave supérieure	Mutation du facteur 5 Leiden	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose: -VCS -Mutation du facteur 5 Leiden

Patient 25	60 ans	M	Oui	Veine cave inférieure	Maladie de Behçet	Localisations inhabituelle de la thrombose veineuse et artérielle: VCI et artère iliaque primitive gauche -Maladie de Behçet
Patient 26	38 ans	M	Non	Veine splénique	Indeterminée	Localisation inhabituelle de la thrombose: veine splénique
Patient27	25	M	Non	Veine centrale de la rétine	Maladie de Behçet	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose : -VCR -Maladie de Behçet
Patient 28	61	F	Non	Tronc coeliaque	Hyperhomocystéinémie	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose: -Tronc cœliaque -Hyperhomocystéinémie
Patient 29	80	F	Non	Carotide externe droite	Maladie de Horton N.B: presence d'une thrombocytose	Localisation et étiologie inhabituelles: -CED -Maladie de Horton
Patient 30	63	M	Non	Artère temporale	Maladie de Horton	Localisation rare de la thrombose: -Artère temporale -Maladie de Horton
Patient 31	66	M	Non	Artère temporale	Maladie de Horton	Localisation rare de la thrombose: -Artère temporale -Maladie de Horton
Patient 32	46	M	Non	Artère cubitale	Indeterminée	Localisation inhabituelle de la thrombose : artère cubitale
Patient 33	28	M	Oui	Intra cardiaque	- Syndrome des antiphospholipides	Localisation et étiologie inhabituelles de la thrombose: -Intracardiaque -SAPL

### **III. Discussion :**

La discussion développera les données de la littérature, et certains articles particulièrement intéressants seront détaillés, d'autres ne seront repris que dans les tableaux récapitulatifs. La revue de la littérature a été effectuée par recherche dans les banques de données disponibles (Pub-Med, Med-Line, science direct). Il est très difficile de faire la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature point par point, car toutes les études n'ont les mêmes objectifs que les nôtres. De ce fait on va discuter surtout les différentes localisations inhabituelles des thromboses ainsi que les différentes étiologies pouvant en être responsable.

Les thromboses vasculaires de localisation ou d'étiologies inhabituelles sont peu fréquentes, elles apparaissent le plus souvent sur une anomalie sous-jacente. Une recherche étiologique exhaustive doit être systématique et conditionne la durée de l'anticoagulation.

#### **1. Données épidémiologiques :**

##### **1.1. Age :**

Les thromboses vasculaires inhabituelles peuvent survenir à tout âge.

Dans notre série, l'âge du diagnostic varie entre 19 ans et 85 ans avec un âge moyen de 43 ans.

Une étude menée en Algérie par N. Hamzaoui et al (3) avait trouvé un âge moyen de 44 ans avec des extrêmes d'âge allant de 17 à 74 ans.

Une autre étude menée en tunisie par N.H. Guediche et al (227) avait trouvé un âge moyen de moyen de 51,3 ans avec des extrêmes âge de 17 à 78 ans.



**Tableau 23 : Comparaison de l'âge du diagnostic selon différentes séries de la littérature.**

Série	Nombre de cas	Age moyen	Extremes ages
N. Hamzaoui et al (3)	20	44 ans	17 ans–74 ans
N.H. Guediche et al (227)	30	51,3 ans	17 ans –78 ans
Notre série	33	43 ans	19 ns–85 ans

### 1.2. Sexe :

Dans notre d'étude 61% des patients étaient des hommes avec un sexe ration de 20H/13F ce qui concorde avec la littérature.

**Tableau 24 : Comparaison du sexe selon différentes séries de la littérature.**

Auteur	Nombre d'hommes	Nombres de femmes	Pourcentage du sexe predominant
N. Hamzaoui et al (313)	12	8	60%
N.H. Guediche et al (314)	20	10	67%
Notre série	20	13	61%

## 2. Thromboses veineuses :

Dans notre série la thrombose est veineuse dans 82% des cas.

Une étude menée en Algérie par N. Hamzaoui et al (3) rapporte que la thrombose est veineuse dans 80% des cas.

La thrombose veineuse profonde (TVP), classiquement localisée aux membres inférieurs, est indissociable de sa complication immédiate qu'est l'embolie pulmonaire (EP), ce qui justifie le concept de maladie veineuse thromboembolique (MVTE).

D'autres localisations de TVP, bien que plus rares, peuvent survenir et sont classiquement appelées thromboses veineuses profondes de siège insolite ou inhabituel .

**Tableau 25 : Comparaison des différentes localisations de thromboses veineuses observés au cours de notre étude avec les différentes séries de la littérature**

Localisations de la thrombose veineuse	Nombre de cas selon l'étude			
	Ben Salah, R et al(228)	Sadki, I et al(229)	Boukhris I, et al(230)	Notre série
MI	278	140	236	11
MS	19	-	8	3
Tronc porte	10	32	18	3
Sinus dure-mériens	10	9	6	3
VCS	16	-	3	4
VCI		-	8	1
Veine splénique	-	-	-	1
Veine central de la rétine	-	-	1	1

### 2.1. Localisations inhabituelles :

Rares mais souvent révélatrices d'affections thrombogènes satellites d'un processus, infectieux, auto-immun ou néoplasique, les TV de sièges singuliers représentent aujourd'hui des motifs d'hospitalisation fréquents. Leur prise en charge précoce conditionne en partie leur pronostic.(3)

Plusieurs localisations inhabituelles de thromboses veineuses ont été observé dans notre série d'étude et sont représentés essentiellement par : les membres inférieurs dans 3 cas (2 thrombophlébite bilatérale des membres inférieurs et 1 thrombophlébite proximale), les membres supérieurs dans 3 cas, le tronc porte dans 3 cas, les veines cérébrales dans 3 cas, la VCS dans 4 cas, la VCI dans 1 cas, la veine splénique dans 1 cas, la veine centrale de la rétine dans 1 cas.

**Tableau 26 : Comparaison des localisations inhabituelles des thromboses veineuses selon différentes séries de la littérature**

Localisations inhabituelles de la thrombose veineuse	Nombre de cas selon l'étude				
	N. Hamzaoui et al (3)	N.H. Guediche et al (227)	W. Skouri et al (231)	N.Lanasri et al (232)	Notre série
Membres supérieurs	17	12	17	3	3
Tronc porte	-	11	14	4	3
Veines cérébrales	-	3	8	3	3
VCS	4	-	9	-	4
VCI	-	2		-	1
Veine splénique	-	1	-	-	1
Veine centrale de la rétine	-	-	2	-	1

### 2.1.1. Membre supérieurs :

Si durant longtemps les thromboses veineuses des membres supérieurs ont été considérées comme rares et de pronostic bénin , le tableau actuel semble différent. Elles constituent environ 10 % de l'ensemble des thromboses veineuses. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'on s'intéresse à une population hospitalière pouvant représenter jusqu'à 30 % du total des thromboses. Leur incidence a augmenté en parallèle avec l'utilisation des voies centrales pour atteindre des chiffres de l'ordre de 0,1 à 4 %. Dans notre série les thromboses du membre supérieur constituent 11% (3 cas) de l'ensemble des thromboses veineuses ce qui concorde avec la littérature.(233)

**a. Localisations :**

Selon M.Somai et al (234) la thrombose intéressait la veine humérale dans 41 % des cas, axillaire et sous-clavière dans 58 % des cas chacune, jugulaire interne dans 35 % des cas et le tronc brachiocéphalique dans deux cas. Elle était superficielle dans 47 % des cas.

Selon l'étude de L. Drouin et al (235) 50 % des TVMS intéressaient le réseau superficiel. La veine basilique brachiale était la seconde localisation la plus fréquente. Ceci peut être expliqué par l'utilisation importante de cathéters centraux à insertion périphérique (PICC Line) qui sont implantés de façon préférentielle dans cette veine. Dans cette étude, les TVS survenaient plus fréquemment en présence d'un dispositif endoveineux ; dans 65 % des cas il s'agissait d'un cathéter veineux périphérique ; un seul patient présentait une extension au réseau veineux profond. Certaines hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces phénomènes comme l'importance de la réduction de la lumière circulante dans des veines de petit calibre, le fait qu'il existe des traumatismes endothéliaux répétés en raison des difficultés de fixation de ce matériel au niveau cutané et d'une moindre vigilance des équipes médicales quant à ce type de dispositif par rapport aux PICC Line et aux autres cathéters veineux centraux.

Dans notre série la thrombose intéressait la veine axillaire et sous clavière gauches dans 1 cas, la veine humérale, sous clavières et la jugulaire interne droites dans 1 cas et la veine céphalique basilique et unlaire gauches dans 1 cas.

Dans la littérature, la plupart des études ont décrit les thromboses veineuses proximales notamment dans deux grandes série de 300 et 598 patients : 23 % étaient localisées au tronc veineux innominé (236), de 53,7 à 78,1 % à la veine sous-clavière (236,237), 35,7 % en veine axillaire (236) ou 13,4 % au niveau de la veine jugulaire interne (237).

**b. Manifestations cliniques :**

Une étude menée par M.Somaï et al (234) a rapporté que ces derniers étaient dominées par l'œdème (70 %), les douleurs (64 %) et les signes inflammatoires locaux (35 %). Une circulation veineuse collatérale thoracique était observée dans deux cas et la fièvre dans un cas.

Une étude menée par Y. Benhamou et al (238) a rapporté que les manifestations cliniques habituellement évocatrices d'une TVP du membre supérieur sont essentiellement un œdème du bras, un comblement du creux sus-claviculaire (76-98 %) et une douleur (43-86 %). Parfois, la symptomatologie est précédée par des épisodes d'œdème intermittent de la main ou du membre témoin de la compression veineuse positionnelle. Une circulation veineuse collatérale superficielle (23-80 %) peut se développer au niveau de l'épaule et de la paroi thoracique par ouverture des shunts entre les territoires veineux du bras et les veines intercostales. Une érythrocyanose unilatérale (30-55 %) et la palpation d'un cordon veineux induré et sensible (13-17 %) peuvent compléter le tableau clinique. La fièvre est rare et doit faire évoquer en premier lieu un processus inflammatoire sous-jacent (239,240). Les signes cliniques peuvent néanmoins être totalement absents et par conséquent la thrombose veineuse totalement asymptomatique, en particulier, celles survenant en présence d'un cathéter veineux central (241). L'incidence de ces thromboses asymptomatiques est de 25 %. De façon exceptionnelle, la TVP du membre supérieur peut être révélée par des symptômes insolites tels que des paresthésies ou des céphalées.

Une autre étude menée par L. Drouin et al (235) a rapporté que les manifestations cliniques sont représentées essentiellement par un Syndrome cave supérieur(100%), Cordon induré(81,5%), Circulation veineuse collatérale(80%),

Érythème(52,8%), Douleur(43,9%), Œdème(36,5%), Dysfonction de la voie veineuse(26,3%), Fièvre(25,8%)

Dans notre série les manifestations cliniques sont représentées essentiellement par l'oedeme qui est le signe predominant dans 50% des cas, la douleur et l'impotence fonctionnelle(25% pour chaque signe), la CVC (67%)et le comblement des creux sus claviculaires et axillaires(33%).

**Tableau 27 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose veineuse du membre supérieur selon les différentes séries de la littérature**

Manifestations cliniques	M.Somaï et al (234)	Y. Benhamou et al(238)	L. Drouin et al (235)	Notre série
Œdème	70%	-	36,5%	50%
Douleur	64%	86%	43,9%	25%
Impotence Fonctionnelle	-			25%
Sd cave supérieur	-	-	100%	-
Signes inflammatoires locaux	35%	-	52,8%	-
CVC	2 cas	80%	80%	67%
Comblement du creux sus claviculaires et axillaires	-	98%	-	33%
Cordon veineux	-	17%		-
Fièvre	1 cas	-	25,8%	-

L'étude de L. Drouin et al (235) rappelle que la plupart des signes cliniques associés au TVMS ont une sensibilité médiocre, que ce soit pour les TVP comme pour les TVS.

Certaines manifestations cliniques, à type d'obstruction veineuse comme le syndrome cave supérieur ou la présence d'une CVC ont de forte spécificité, respectivement de 100 % et de 99,5 % pour les TVP. Au cours des TVS, la présence d'une CVC a une spécificité de 99 %. De plus, les manifestations obstructives ont une forte valeur prédictive positive (VPP), de 100 % pour les syndromes caves supérieurs et 88,9 % pour les CVC au cours des TVP. Les manifestations inflammatoires comme l'érythème, la fièvre ou la positivité des hémocultures ont des VPP médiocre. Pour les TVS, le seul signe ayant une bonne VPP est la présence d'un cordon induré. Ces données mettent en évidence que les signes locorégionaux sont des éléments à prendre en compte lors des suspicions de TVMS ; alors que les signes généraux comme la fièvre, l'œdème ou les douleurs peuvent également être rapportés aux pathologies sous-jacentes que présentent ces patients.

En cas de difficulté diagnostique, des scores prédictifs comme celui de Constans ont été élaborés (242). De façon plus récente, un algorithme décisionnel utilisant les signes cliniques, les d-dimères et l'écho-Doppler, a été proposé pour exclure de manière formelle une TVMS (91,243).

### **c. Etiologies :**

Une étude menée par M.Somai et al (234) a rapporté que les étiologies étaient dominées par les néoplasies (4 cas) : cancers broncho-pulmonaires dans deux cas, tumeur hypophysaire et maladie de Vaquez dans un cas chacun. Les maladies inflammatoires étaient à l'origine de TVP du MS dans 3 cas : maladie de Crohn, maladie de Behçet et de Takayasu. Les traumatismes et le cathétérisme veineux et

étaient imputables dans respectivement un et deux cas. Une thrombophilie constitutionnelle (déficit en protéine S) était retenue dans un cas et un érysipèle du MS dans deux cas. Quatre patients avaient une thrombose idiopathique.

Une étude menée par L. Drouin et al (235) a rapporté la présence d'un dispositif endoveineux homolatéral à la thrombose dans 200 cas, une hémopathie maligne dans 109 cas, une leucémie aiguë dans 39 cas, un lymphome dans 39 cas, un myélome dans 19 cas, Syndrome myélodysplasique dans 5 cas, Syndrome myéloprolifératif dans 7 cas, Sepsis dans 51 cas, Néoplasie solide dans 50 cas, aucun cas de thrombose idiopathique n'a été rapporté.

Dans notre série les étiologies étaient représentées par la maladie de Behçet dans 1 cas, un lymphome de Hodgkin dans 1 cas et idiopathique dans 1 cas.

Depuis l'observation initiale d'Armand Trousseau, en 1868, d'une relation entre cancer et thrombose, de nombreuses études ont confirmé le lien étroit entre pathologies malignes et maladie veineuse thrombo-embolique. L'incidence annuelle de la maladie thromboembolique chez les patients souffrant d'un cancer est évaluée à 1/200 et il est admis que l'existence d'un cancer multiplie par quatre le risque de thrombose par rapport à la population générale et par six en cas de chimiothérapie associée (244,245). Plus rares sont les études ciblées sur les TVP des membres supérieurs, mais les pathologies malignes y également sont considérées comme un facteur de risque majeur de TVP en dehors de toute pose de chambre implantable (246,247). Ainsi, dans l'étude Multiple Environmental and Genetic Assessment (Mega), 179 patients porteurs d'une TVP du membre supérieur ont été comparés avec 2399 témoins. En présence d'un cancer actif, le risque de TVP du membre supérieur était 18 fois plus élevé qu'en l'absence de cancer actif. Ce risque diminuait à 7,7 lorsque toutes les formes de néoplasies étaient prises en compte



(cancers actifs et inactifs) (246). Il s'agissait principalement d'hémopathies (surtout lymphomes), de carcinomes bronchiques et mammaires, ainsi que de cancers digestifs, prostatiques et ovariens (248). Les facteurs incriminés au cours des néoplasies sont représentés par la stase locale, l'envahissement de la paroi veineuse par la tumeur ou ses métastases (248,249). Néanmoins, les cellules tumorales peuvent également activer directement les protéines du système de coagulation ou de la fibrinolyse et des cellules intervenant dans l'hémostase, induisant un état d'hypercoagulabilité. Enfin, des cas de TVP tardives engendrées par une fibrose de la paroi veineuse après radiothérapie ont été signalés (250).

Les manifestations vasculaires de la maladie de Behçet consistent, au niveau veineux, en des phlébites superficielles et profondes (jusqu' 30 à 40 % selon les séries) de siège inhabituel (veine cave, veines sus-hépatiques, veines cérébrales, membre supérieur). Elles peuvent être inaugurales. Pour expliquer les thromboses veineuses, deux mécanismes sont proposés : la vascularité pouvant toucher les gros troncs veineux et l'hypercoagulabilité sanguine. L'état d'hypercoagulabilité sanguine de la maladie de Behçet serait dû à une inhibition du pouvoir fibrinolytique du sérum et à une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire.

L'étude de L. Drouin et al (235) rappelle que les TVMS surviennent le plus souvent dans des contextes cliniques particulier : hémopathie maligne, infection évolutive ou néoplasie solide. Pour les TVP comme pour les TVS, un dispositif endoveineux est presque toujours présent (de 87,5 à 97,5 % des cas). Certaines manifestations cliniques comme la présence d'un syndrome cave supérieur, d'une CVC ont une très bonne VPP pour les TVP alors que la présence d'un cordon induré a une VPP de 85,7 % pour les TVS. A contrario, la présence de fièvre ou d'hémocultures positives en présence de cathéter ont une faible VPP de TVMS. Les

PICC Line, dans ce travail comme dans la littérature, sont plus pourvoyeurs de TVP que les chambres implantables. De plus, cette étude apporte des données sur les TVS des membres supérieures qui représentent la moitié des TVMS et dont la prise en charge est mal codifiée et mériterait des travaux spécifiques.

Les TVP des membres supérieurs constituent un véritable challenge, principalement dans l'approche étiologique. Les explorations disponibles sont nombreuses et doivent être discutées soigneusement.

#### **d. Traitement :**

Le traitement des TVP des membres supérieurs est moins bien codifié que celui des TVP des membres inférieurs. Néanmoins, il repose sur les mêmes principes : traitement anticoagulant, traitement du facteur favorisant et prévention du syndrome post thrombotique.(238)

Nos 3 patients ont reçu un traitement anticoagulant à visée curative ainsi qu'un traitement étiologique et dont l'évolution était favorable dans 1 cas et indéterminée dans 2 cas.

L'absence d'études thérapeutiques randomisées ne permet pas encore de définir une prise en charge consensuelle.

#### **2.1.2. Sinus dure-mériens :**

La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est une affection vasculaire thrombotique rare représentant dans une étude 10 % des cas de MTEV (251) mais grave par rapport aux sites habituels de thromboses. Elle touche avec prédilection la femme jeune. Elles sont caractérisées par leurs polymorphismes cliniques et radiologiques. Son diagnostic implique le recours à l'Angio-IRM et impose la mise en route en urgence d'un traitement anticoagulant et la réalisation d'une enquête étiologique orientée par le contexte clinique. (252)

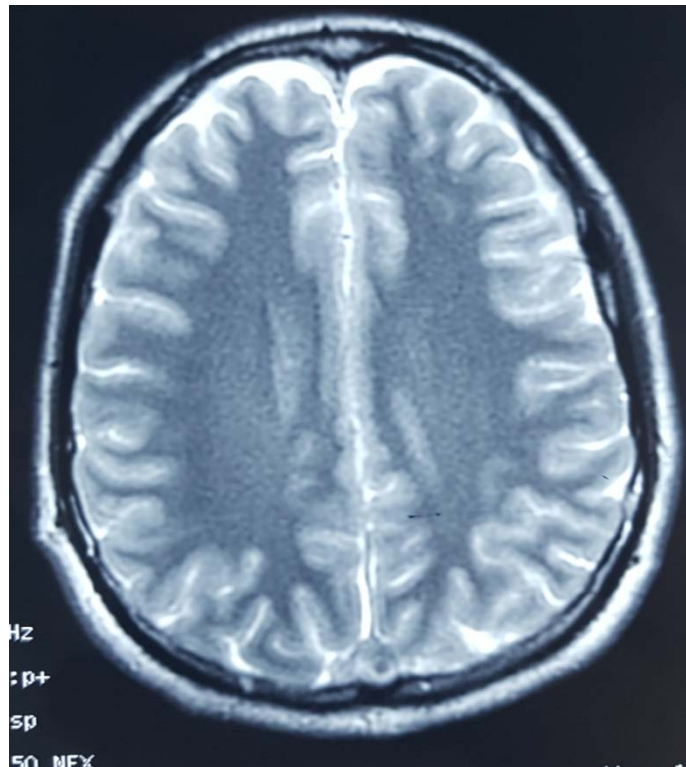
3 patients de notre série avaient présentés une thrombophlébite cérébrale ce qui représente 11 % de l'ensemble des thromboses veineuses dont 1 homme et 2 femmes ( âgés de 29 ans et 49 ans).

**a. Localisation :**

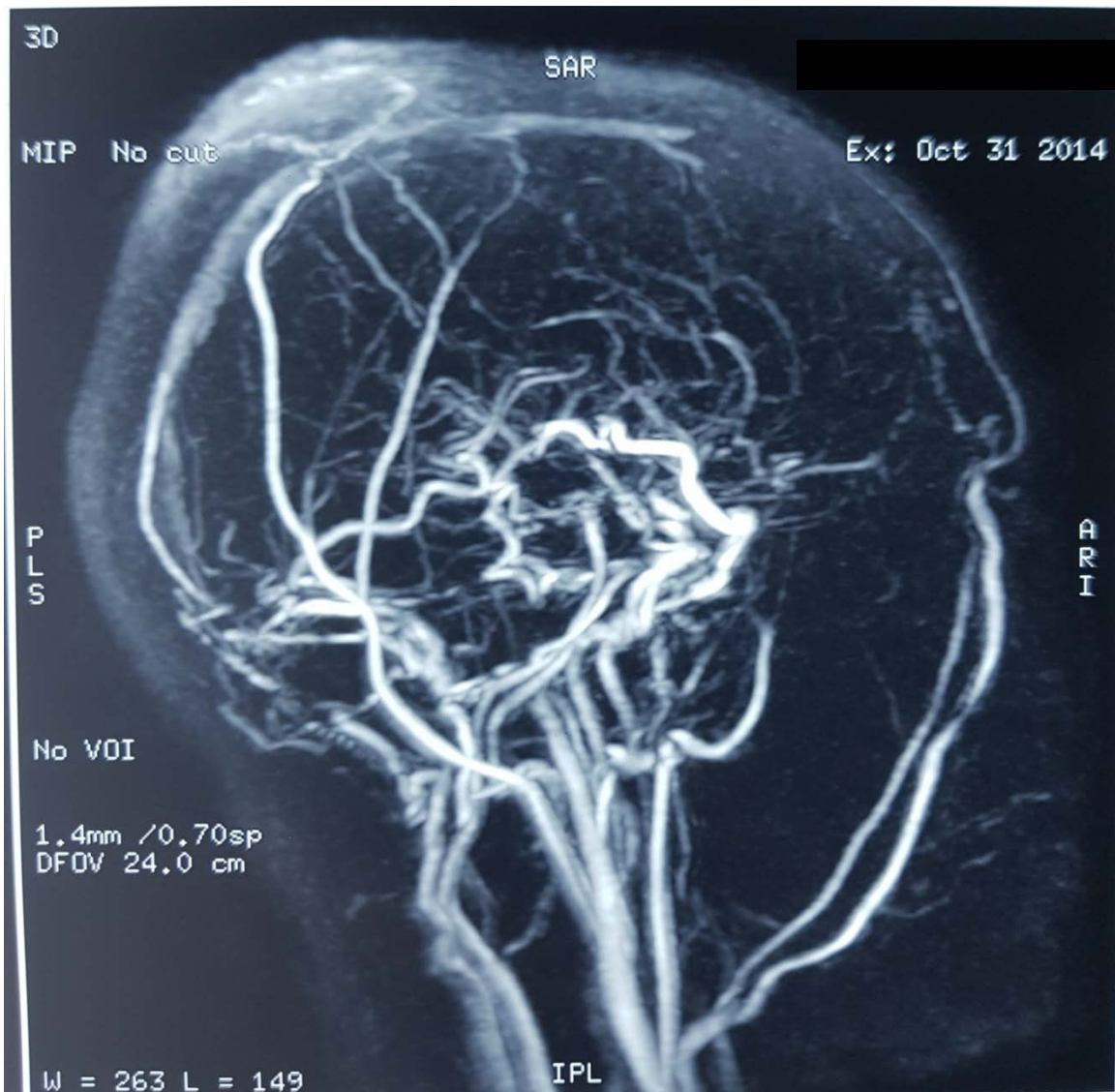
Une étude menée par Allroggen H et al (253) a rapporté que les principaux sinus veineux cérébraux atteints de thrombose sont le sinus sagittal supérieur (72%) et les sinus latéraux (70%).

Une autre étude menée par F. Arbia Boudjelthia et al (254) a rapporté une atteinte des sinus latéraux chez 42 % des cas, du sinus sagittal dans 38 %, du sinus longitudinal supérieur et du sigmoïde droit chez le reste des cas. Plus de 2 sinus atteints chez plus de 47 % des cas.

Dans notre série le sinus transverse et sigmoïde étaient atteint dans 1 cas, le sinus longitudinal supérieur et le sinus latéral droit dans 1 cas( figure 34, 35), le sinus latéral supérieur et veines corticales pariétales supérieurs dans 1 cas. De ce fait on remarque que les sinus latéraux sont atteints dans 2/3 des cas ainsi que tous nos patients ont plusieurs sinus atteints à la fois soit 100% des cas.



**Figure 34** : IRM cérébrale en T2 coupe axiale objectivant une thrombophlébite intéressant le sinus longitudinal supérieur et le sinus latéral droit



**Figure 35** : coupe d'Angio-IRM cérébrale objectivant une thrombophlébite intéressant le sinus longitudinal supérieur et le sinus latéral droit.

**b. Manifestations cliniques :**

Les manifestations cliniques des TVC sont très polymorphes et souvent trompeuses, leur diagnostic précoce est possible grâce aux techniques modernes d'imagerie cérébrale notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'angiographie par résonance magnétique (ARM).

Une étude menée par F. Arbia Boudjelthia et al (254) a rapporté que Les signes inauguraux sont divers, dominés par des céphalées chez 89 % des cas et des troubles moteurs dans 43 % des cas, un syndrome d'HIC chez 38 % des cas, enfin un œdème papillaire a été retrouvé chez plus de 70 % des cas.

Une étude menée par Rabiaa Meddour (252) rapporte que les signes cliniques sont des céphalées (100 %) intégrées dans un syndrome d'hypertension intracrânienne (HIC) (15 %), des signes neurologiques variables (62,5 %) associés à des convulsions (31 %). On note la fièvre dans 16 % des cas.

Une étude menée par Amina Chentouf et al (255) a rapporté que les principaux signes inauguraux étaient les céphalées (88,8 %), les troubles visuels (50 %), les crises d'épilepsie (44,4 %) et le déficit moteur (44,4 %).

Dans notre série les manifestations cliniques étaient représentés par les céphalées comme signe prédominant (38%) ce qui rejoint les données de la littérature, les vomissements (25%), la douleur oculaire, le brouillard visuel et la fièvre(13%).

**Tableau 28 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombophlébite cérébrale selon les différentes séries de la littérature**

Manifestations cliniques	par F. Arbia Boudjelthia et al (254)	Rabiaa Meddour (252)	Amina Chentouf et al (255)	Notre série
Céphalées	89%	100%	88,8%	38%
Syndrome d'HTIC	38%	15%		25%
Signes neurologiques variables	43%	62,5%	44,4%	-
Convulsion		31%	44,4%	-
Signes oculaires	>70%		50%	26%
Fièvre		16%		13%

Malgré son faible taux d'incidence et la diversité de ses manifestations cliniques, la TVC est à évoquer devant toute symptomatologie d'HIC, céphalées et des troubles de la conscience.

**c. Diagnostic :**

Une méta-analyse a étudié la valeur prédictive négative du dosage des D-dimères en cas de TVC. En considérant positives des valeurs de D-dimères supérieures à 500 ng/ml, ce test a une sensibilité de 93,9 % et une spécificité de 89,7 % (256). Il existe donc des faux négatifs, notamment lorsque plusieurs semaines séparent le début des symptômes du dosage, lorsque les céphalées sont les seuls symptômes cliniques, ou lorsque la thrombose veineuse est peu étendue. Il existe également des cas de faux positifs en raison des variations du taux de D-dimères au cours d'une grossesse ou lors de la prise d'une contraception orale (257).

En cas de suspicion de TVC, la réalisation d'une imagerie cérébrale par IRM est recommandée. En réalité, le scanner cérébral est la méthode d'imagerie la plus utilisée, en raison d'une accessibilité supérieure. Une injection est nécessaire pour affirmer ou éliminer une TVC en scanner (257). Il reste normal chez 4 à 25 % des patients ayant une TVC prouvée, en particulier en cas d'hypertension intracrânienne isolée (258).

L'IRM cérébrale est actuellement la méthode de référence pour le diagnostic de TVC et doit être demandée systématiquement. Les séquences habituelles sont les séquences écho de spin pondérées en T1 et T2, les séquences fluid attenuated inversion recovery (Flair) pour l'étude du parenchyme, la séquence T2\* (258); de nouvelles séquences sont de plus en plus utilisées dans les grands centres : les séquences de susceptibilité magnétique (T2 star-weighted angiography [SWAN] ; susceptibility weighted imaging [SWI], venous blood oxygen level dependant [VenoBold]) qui gardent la même sémiologie que le T2\* mais dont la plus-value est une sensibilité supérieure notamment dans les cas difficiles ; quoi qu'il en soit, le moindre doute doit faire réaliser une phlébographie-IRM.

Dans notre série nos 3 patients ont bénéficié d'une TDM qui objectivé la présence d'une thrombophlébite cérébrale dans 1 seul cas seulement contrairement à l'IRM réalisé chez les 3 patients qui a affirmé le diagnostic dans les 3 cas.

#### **d. Etiologies :**

Les causes sont multiples et souvent intriquées nécessitant la réalisation d'un bilan étiologique systématique même si la cause paraît évidente. Dans 20 à 30 % des cas aucune étiologie n'est retrouvée. Ces dernières années des anomalies constitutionnelles de l'hémostase ont été successivement décrites, retrouvées avec une certaine fréquence dans les thromboses veineuses.



L'étude menée par F. Arbia Boudjelthia et al (254) a rapporté que les pathologies endocriniennes et les maladies auto-immunes ont dominé la scène, suivies du post-partum et de la grossesse (14,28 %) et enfin indéterminées dans 6 cas.

L'étude menée par Rabiaa Meddour (252) a rapporté quand à elle, que le bilan étiologique avait trouvé une maladie de Behçet (7 cas), un lupus systémique (1 cas), un SAPL primaire (2 cas), une thrombophilie type RPCa (1 cas), néoplasique (1 cas), une origine septique (4 cas), post-partum (2 cas), contraception (6 cas), maladie de Biermer (1 cas).

Une étude menée par Amina Chentouf et al (255) a rapporté que les causes gynéco-obstétricales étaient de loin les plus fréquentes.

Une étude menée par S Rosenstingl et al (259) a rapporté qu'une anomalie de l'hémostase a été retrouvée chez 41 % des patients. La prévalence des différentes anomalies était la suivante : déficit constitutionnel en AT 7,4 %, en PC 8 %, en PS 12,5 %, mutation Facteur V Leiden 12 %, mutation F II G20210A 12 %. Deux patients présentaient des anomalies combinées : déficit en AT et PC chez l'un, mutation FV Leiden et mutation F II G20210A chez l'autre. Aucun patient ne présentait d'anticoagulant circulant de type lupique. Trois patients présentaient un taux significatif d'anticorps anticardioline. Cinq patients sur huit présentaient une hyperhomocystéinémie modérée. Rien (antécédents, âge, facteurs favorisants associés) ne distinguait les patients porteurs d'une anomalie de l'hémostase des autres patients. De ce fait S Rosenstingl et al ont recommandé une étude de l'hémostase après toute thrombophlébite cérébrale.

Dans notre série les étiologies étaient représentées par une rectocolite hémorragique, la maladie de Behçet et une thrombocytémie essentielle par mutation Jack2.

Les MICI sont considérées comme un facteur de risque indépendant de MTEV, et sont associées à un risque relatif de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, par rapport à la population générale, compris entre 2 à 3. Les cas de MTEV au cours des MICI surviennent pour la plupart au cours des phases d'activité de la maladie, avec un risque relatif passant à 8,4 au cours d'une poussée. Elles semblent plus fréquentes au cours de la rectocolite hémorragique qu'au cours de la maladie de Crohn. Le mécanisme précis de l'hypercoagulabilité est discuté, mais un déséquilibre de la balance coagulation/fibrinolyse observé indépendamment de l'activité au cours des MICI est souvent incriminé. Le rôle d'autres facteurs comme l'anémie, la déshydratation ou la corticothérapie, est parfois avancé. Les causes constitutionnelles de thrombophilie ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale. Des signes digestifs évocateurs de MICI doivent être systématiquement recherchés à l'occasion d'un diagnostic de thrombophlébite cérébrale. Une MICI doit systématiquement être recherchée devant une TC. La connaissance du risque de MTEV et plus particulièrement de TC au cours des MICI, doit permettre un diagnostic précoce et un traitement rapide de cette complication potentiellement mortelle (251).

Dans la littérature on retrouve une observation pareille où la thrombophlébite cérébrale a révélé une rectocolite hémorragique. (260)

La fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet est de l'ordre de 5 %. Cette atteinte est grave, car elle grève le pronostic fonctionnel et reste encore une des causes de décès. Elle survient vers la trentaine, dans les 4 à 5

ans suivant les premiers signes, avec une discrète prépondérance masculine chez qui l'atteinte paraît plus sévère. Dans 7,5 % des cas, elle inaugure la première poussée et dans 3 % des cas, elle peut précéder les autres signes de 1 à 10 ans(261,262). Le délai diagnostique reste donc encore élevé du fait du retard ou de la méconnaissance des signes cutanéomuqueux. Il n'y a pas d'atteinte spécifique. Les manifestations neurologiques peuvent relever de deux grands mécanismes : l'atteinte macrovasculaire veineuse ou artérielle ; l'atteinte parenchymateuse. Les atteintes périphériques sont exceptionnelles.

La fréquence des thrombophlébites cérébrales au cours de la maladie de Behçet est difficile à apprécier car la plupart des cas décrits le sont isolément. Dans une série de 40 cas (263)de thrombophlébites cérébrales, la maladie de Behçet est en cause une fois sur quatre en Arabie Saoudite. La série autopsique de Lakhanpal fait état de quatre thrombophlébites cérébrales parmi 58 patients ayant présenté des manifestations neurologiques. Dans l'expérience de Wechsler B et al (264), la fréquence est de 8 % et la cause du tiers des manifestations neurologiques observées. La thrombophlébite cérébrale apparaît en moyenne 2 ans après le début des signes de la maladie de Behçet, de façon brutale (installation en moins de 48 h) ou progressive en moins de 1 mois. Si l'on combine l'étude de la pression du liquide céphalorachidien (LCR), de la protéinorachie et de la cytologie, le LCR est toujours anormal. La thrombophlébite cérébrale est une fois sur quatre contemporaine d'une poussée extra neurologique et est fréquemment associée à d'autres manifestations vasculaires et rarement associée à une atteinte parenchymateuse.

Le diagnostic de thrombophlébite cérébrale a bénéficié des progrès de la neuroradiologie. Le scanner cérébral reste un examen de « débrouillage », sa normalité n'éliminant pas le diagnostic et le signe du triangle vide n'étant présent

qu'une fois sur deux. L'IRM et l'angiographie par résonance magnétique (ARM) sont les meilleures méthodes d'exploration (265). Répétées, elles permettent d'apprécier de façon atraumatique, la reperméabilisation des sinus occlus qui peut être totale (20 % des cas) ou partielle (60 % des cas) sans toutefois de corrélation clinique.

Les thromboses veineuses cérébrales secondaires à une thrombocytémie essentielle sont très rares, Elles peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie ou être inaugurales (dans 47 p. 100 des cas) (Jaffe et al., 2001) (266). La physiopathologie des manifestations thrombotiques n'est à ce jour pas clairement établie mais apparaît multifactorielle (Pearson et al., 1978 (267) ; Michiels et al., 1997) (268)). Les manifestations cliniques de la TVC retrouvées au cours de la TE sont semblables à celles retrouvées au cours des autres étiologies. (269)

Dans la littérature on retrouve une observation pareille d'une Thrombose veineuse cérébrale secondaire à une thrombocytémie essentielle. (269)

**e. Traitement :**

Il est admis que le traitement de la TVC repose sur l'anticoagulation curative, même en cas d'hémorragie cérébrale. Classiquement un traitement par héparine non fractionnée (HNF) est débuté avec un objectif de temps de céphaline activé (TCA) entre 2 et 3 avec un relais par antivitamines K (AVK) dans les suites. Cependant, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) a tout aussi prouvé son efficacité comme le démontre une étude récente (270) avec un taux d'efficacité et de tolérance comparable à celui de l'HNF. La durée du traitement est entre 3 à 6 mois chez les patients présentant une TVC secondaire, de 6 à 12 mois chez les patients présentant une TVC sans cause retrouvée et une durée indéfinie pour les patients présentant une TVC récurrente, ou associée à une thrombose veineuse profonde des membres

inférieurs, une embolie pulmonaire ou autre localisation atypique et enfin une première TVC dans le cadre d'une thrombophilie sévère (271).

Se pose aujourd'hui la question des anticoagulants oraux directs (AOD), dont l'efficacité est de plus en plus prouvée, puisqu'ils ont une action directe et sélective en inhibant le facteur Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban et le facteur IIa pour le dabigatran. Leurs indications s'élargissent également, il existe plusieurs études comparant les AOD aux anticoagulants classiques dans les thromboses veineuses des membres inférieurs et dans les embolies pulmonaires, mais elles sont plus rares pour évaluer l'indication des AOD pour d'autres localisations du fait de la faible puissance statistique liée à la rareté de ces localisations. Cela dit, une étude récente comportant un groupe de 63 thromboses veineuses dites « atypiques » (cérébrales, splanchniques, ovariennes et rénales) comparé à un groupe de thromboses veineuses dites « typiques » (thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et embolie pulmonaire) ont évalué dans les deux groupes le traitement par AOD (rivaroxaban et apixaban) versus énoxaparine et warfarine. Il n'y avait pas de différence entre ces deux classes thérapeutiques en matière d'efficacité et de risque de saignement (272). De façon plus spécifique, deux études rétrospectives évaluant l'efficacité et la tolérance de ces médicaments tentent d'y répondre. La première a inclus 16 patients qui, après un court traitement par héparine, ont été traités avec du rivaroxaban (n = 7) ou des AVK (n = 9) en fonction du choix du médecin traitant. Dans l'ensemble, le résultat a été excellent dans 94 % des cas, et tous les patients présentaient au moins une recanalisation partielle. Un patient dans le bras AVK et deux dans le groupe de rivaroxaban, respectivement, avaient des saignements mineurs pendant un suivi médian de huit mois (intervalle 5-26). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les groupes. Les auteurs concluent

que le rivaroxaban présente un avantage clinique similaire à celui des AVK dans le traitement de la TVC (273). Le même schéma a été utilisé dans la deuxième étude avec le dabigatran (11 patients) versus AVK (sept patients) avec un suivi à 19 mois concluant à une même efficacité que les AVK (274). Nous pouvons en déduire que les AOD pourraient avoir leur place dans le traitement de choix de la TVC mais nous ne disposons pas, à ce jour, d'étude puissante pour confirmer cela. Les antiplaquettaires n'ont pas été testés dans cette indication mais peuvent être utilisés s'il existe une contre-indication à l'anticoagulation (275).

L'efficacité de la thrombolyse a été suggérée par des cas isolés (276, 277, 278) mais il n'y a pas eu d'études randomisées abordant ce sujet. L'angioplastie veineuse avec ou sans stent est en cours d'évaluation (275).

Comme mesures associées, l'hydratation est une composante essentielle du traitement. En agissant sur la diminution de la viscosité sanguine, elle prévient l'extension de la thrombose. Elle doit être utilisée avec précaution en cas d'hypertension intracrânienne (275).

Le traitement de l'étiologie sous-jacente est le traitement le plus efficace pour limiter la progression et les complications. Ce traitement doit être initié au plus vite surtout en cas d'infection sous-jacente.

A titre d'exemple le traitement de la thrombophlébite cérébrale au cours de la maladie de Behçet repose sur l'association de corticoïdes et d'anticoagulants à dose efficace. Le pronostic immédiat est généralement bon et l'atrophie optique, autrefois fréquente, est devenue l'exception si l'hypertension intracrânienne est bien contrôlée. Une récurrence peut s'observer à l'arrêt des anticoagulants dont la durée est mal codifiée, mais le caractère chronique de la maladie de Behçet incite à un

traitement très prolongé. La mise en place d'une dérivation est exceptionnelle et nécessite le maintien d'une surveillance.

Concernant la RCH, l'attitude thérapeutique dans la RCH doit être discutée en fonction de la localisation, de la sévérité clinique, biologique et endoscopique, du terrain, et de la réponse aux traitements antérieurs. Les objectifs sont, d'une part, cliniques, avec un contrôle des symptômes et une amélioration de la qualité de vie, et d'autre part, endoscopiques, avec l'obtention d'une cicatrisation muqueuse (279). Dans les formes sévères en poussée, une corticothérapie est prescrite en première intention. En cas de résistance à la forme orale, elle est administrée par voie intraveineuse. En cas de corticorésistance, un traitement par anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab, golimumab) doit être introduit. Ils ont un délai d'action et leur efficacité ne peut être évaluée qu'à partir de 3 mois de traitement. Les anti-TNF alpha sont indiqués en traitement d'entretien pour les formes sévères ou en cas de corticorésistance ou corticodépendance (280). Le vedolizumab (antiintégrine) (281) est la première biothérapie non anti-TNF alpha désormais disponible dans le traitement de la RCH. L'association d'un immunosuppresseur à une biothérapie augmente l'efficacité du traitement et diminue le risque d'immunisation à la biothérapie (282). La colectomie avec anastomose iléo-anale et réservoir en J est l'intervention de référence dans la RCH. La colectomie est indiquée en urgence lors de colite aiguë grave compliquée ou résistante au traitement médical. La prise en charge de la colite aiguë grave requiert la collaboration entre le gastroentérologue et le chirurgien digestif. Les formes compliquées d'emblée nécessitent une prise en charge chirurgicale urgente par colectomie subtotale et double stomie (279). De ce fait l'étude menée par H Kechna et al(283) a rapporté que l'association du traitement anticoagulant a rendu difficile de faire la part des choses ; ce qui revient à la

poussée de la MICI et le saignement secondaire au surdosage des AVK. L'âge très jeune de la patiente a rendu difficile l'indication d'emblée d'un traitement chirurgical étant donné cette association « auto amplifiante ». Dans la littérature on ne trouve pas de réponse claire à ce dilemme en absence de grandes séries d'association de MICI et maladies thromboemboliques.

Le traitement de la TE doit s'efforcer de trouver un compromis entre le traitement et la prévention des complications vasculaires, (thromboses et hémorragies) et le risque lié aux effets secondaires de la thérapeutique, en particulier le risque leucémogène. Chez les patients dont la TE a été révélée par des manifestations hémorragiques, ischémiques ou thrombotiques, le traitement cytoreducteur est préconisé d'emblée. Cortelazzo (1995) (284) a mis en évidence dans une étude randomisée l'intérêt du traitement par l'hydroxyurée, qui permet une diminution des accidents vasculo-occlusifs chez les patients traités. (269)

Nos 3 patients ont reçu un traitement anticoagulant ainsi qu'un traitement étiologique et dont l'évolution était favorable dans 2 cas et défavorable vu la persistance de la thrombose dans 1 cas de la thrombophlébite cérébrale révélant une RCH. Ceci rejoint les études de Rabiaa Meddour et de F. Arbia Boudjelthia et al ou l'évolution était favorable dans la majorité des cas.

### **2.1.3. Tronc porte :**

Les thromboses portes et mésentériques sont des thromboses veineuses de site inhabituel de présentation clinique variable (asymptomatique jusqu'à l'ischémie digestive) dont le diagnostic repose sur l'imagerie. Le bilan étiologique est souvent incomplet alors que les causes sont souvent multiples. La prise en charge repose sur un consensus d'experts.



3 patients de notre série avaient présentés une thrombose veineuse portale (Figure 36) ce qui représente 11% de l'ensemble des thromboses veineuses.

**a. Manifestations cliniques :**

Une étude menée par L. Chtourou et al (152) a rapporté que les circonstances de découvertes étaient des douleurs abdominales (19,5 % vs 51 %), une ascite (43 % vs 20,5 %), une hémorragie digestive (32 % vs 17 %), une fièvre associée (7 % vs 0 %) et fortuite (12 % vs 3 %).

Une étude menée par V. Grobost et al (285) a rapporté que le signe clinique le plus constant est la douleur abdominale (75 %). La fièvre est présente dans 12 % des cas. La découverte est fortuite dans 15 % des cas.

Dans notre série, les manifestations cliniques sont représentés essentiellement par la douleur abdominale dans le 1<sup>er</sup> cas, HSMG et signes d'HTP dans le 2<sup>ème</sup> cas, l'ascite, œdèmes des MI et la dyspnée dans le 3<sup>ème</sup> cas.

**Tableau 29 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose portale selon les différentes séries de la littérature**

Manifestations cliniques	L. Chtourou et al (152)	V. Grobost et al (285)	Notre série
Douleurs abdominales	19,5 % vs 51 % (cirrhotique vs non cirrhotique)	75%	33%
Sd oedémateux acitique	43 % vs 20,5 %	–	33%
Hémorragie digestive	32 % vs 17 %	–	–
Fièvre	7 % vs 0 %	12%	–
Signes d'HTP	–	–	33%
Découverte fortuite	12 % vs 3 %	15%	–

**b. Diagnostic :**

L'échographie avec doppler montre la thrombose et précise son siège et son extension dans le système porte. Parfois la veine n'est pas visible, remplacée par de multiples images tubulaires correspondant à la circulation collatérale hépatopète (cavernome). L'échographie permet aussi de rechercher une lésion causale.

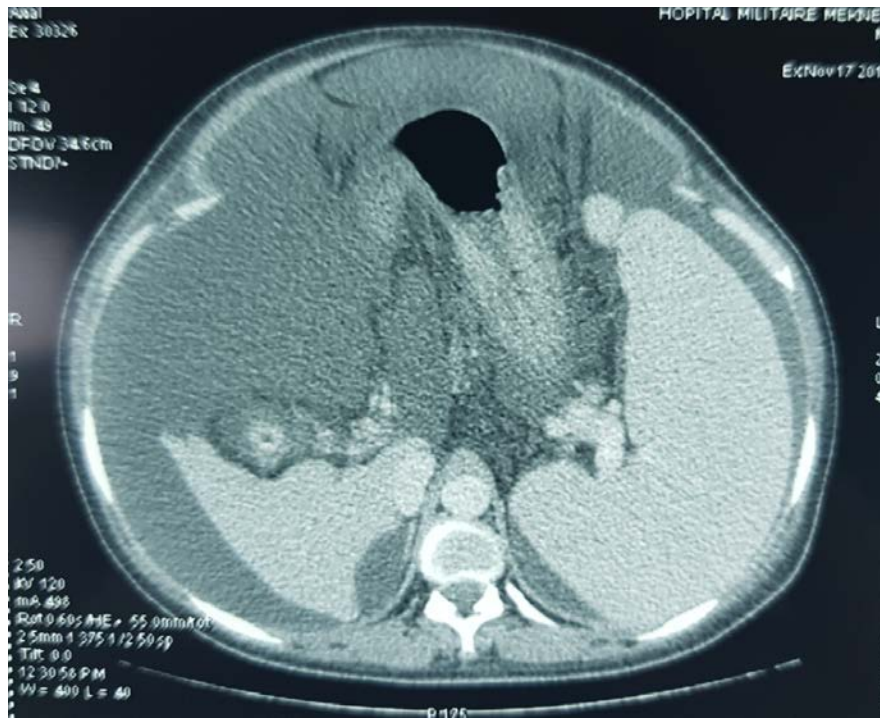
L'angioscanner peut être utile pour compléter l'échographie, surtout en phase aiguë pour rechercher des complications intestinales, quand le météorisme gêne l'échographie.

Une étude menée par L. Chtourou et al (152) a rapporté que le diagnostic a été porté sur les données de l'imagerie (échographie Doppler et/ou angioscanner abdominal).

Une autre étude menée par V. Grobost et al (285) a rapporté que l'imagerie de référence dans cette étude reste le scanner injecté (87 %) avec une thrombose aiguë dans 78 % des cas.

Une étude menée par Ouldgougam et al (286) a rapporté que le diagnostic de TVP est retenu sur les données de l'écho-Doppler abdominal (n = 64) et/ou l'angioscanner abdominal (n = 23).

Dans notre série la TDM abdominale est l'examen qui a permis de poser le diagnostic.



**Figure 36 :** TDM abdominale en coupe axiale après injection du produit de contraste objectivant une thrombose distale de la veine porte.

### c. Etiologies :

La thrombose de la veine porte peut être primitive comme elle peut survenir sur un terrain de cirrhose. Il s'agit d'une entité rare d'incidence inférieure à 1/100 000 mais sa survenue sur une cirrhose sous-jacente constitue une complication assez fréquente avec une prévalence entre 10 et 15 %.(152)

Dans notre série 2 patients avaient une fonction hépatique conservée et 1 seule patiente avait une fonction hépatique perturbée (Contexte de grossesse).

Une étude menée par L. Chtourou et al (152) a rapporté que l'enquête étiologique avait révélé un déficit en protéine C et S chez 2 cirrhotiques et 3 non cirrhotiques ; un déficit de l'antithrombine III chez 1 patient du G.2(non cirrhotique); un syndrome des antiphospholipides chez 3 patients cirrhotiques et 2 non cirrhotiques ; un carcinome hépatocellulaire chez 10 cirrhotiques et 4 patients du

G.2, Trois cas d'hémopathie maligne, une tuberculose hépatique et une tumeur pancréatique dans le G.2.

Une étude menée par V. Grobost et al (285) a rapporté que les étiologies sont classiques : syndrome myéloprolifératif n = 6, cirrhose n = 5, traitement hormonal n = 3, pathologie digestive aiguë n = 6 dont deux pyléphlébites avec septicémie à *Bacteroides fragilis*. Le bilan de thrombophilie a révélé : biologie antiphospholipides n = 8/25 testés, JAK 2 positif n = 6/22, facteur V Leiden n = 4/20, mutation facteur II n = 3/19, déficit en protéine C n = 2/20, déficit en protéine S n = 1/21, déficit en anti-thrombine n = 0/22 et clone HPN n = 0/18, seul deux patients (12 %) ayant un bilan étiologique complet n'ont pas de cause retrouvée.

Dans notre série, les étiologies étaient représentés par une hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12, contexte de grossesse avec un bilan de thrombophilie et immunologique négatifs et une cause restant indéterminée chez le 3<sup>ème</sup> patient.

Les manifestations thromboemboliques représentent une complication rare mais classique de la grossesse et du postpartum (environ 0,1 %) (287). La thrombose de la veine portale est un diagnostic exceptionnellement rapporté au cours de la grossesse et du post-partum(288,289).

Si l'attention du clinicien est facilement attirée par les cas de phlébites des membres inférieurs, voire d'embolies pulmonaires, le diagnostic peut s'avérer beaucoup plus difficile en cas de localisation plus rare de la thrombose. C'est pourquoi, devant des douleurs abdominales hautes dans le post-partum d'une césarienne, l'imagerie est importante. En dehors de la grossesse, les étiologies les plus fréquentes de thrombose de la veine porte sont les traumatismes du système porte (cholécystectomie, gastrectomie), les lésions inflammatoires locales (pancréatite, cholécystite), les cirrhoses, les troubles de la coagulation et

thrombophilies ainsi que les syndromes myéloprolifératifs (290). La plupart des cas de thrombose portale publiés dans la littérature pendant la grossesse ou le post-partum sont survenus dans un contexte de thrombophilie (290,291), contrairement au cas rapporté dans notre série.

Le diagnostic de thrombose de la veine porte est difficile car les signes cliniques sont peu spécifiques. L'échographie-doppler abdominale doit être demandée devant toute douleur abdominale haute inhabituelle pendant la grossesse et le post-partum. La grossesse, la prééclampsie et la césarienne sont des facteurs de risque indépendants de pathologie thromboembolique. Les recommandations préconisent la réalisation d'un bilan de thrombophilie chez les patientes présentant une thrombose évolutive au cours de la grossesse ou du post-partum.(292)

Dans la littérature on retrouve deux observations pareilles d'une Thrombose veineuse portale survenant dans un contexte de grossesse révélée par des douleurs abdominales atypiques. (292,293)

De nombreuses études ont montré qu'une augmentation modérée de la concentration plasmatique d'homocystéine constituait un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique, et également, de thrombose veineuse. Le caractère typiquement multifactoriel de la maladie thromboembolique incite à rechercher autant que possible les facteurs de risque de cette pathologie. Le dosage de l'homocystéine devrait faire partie du bilan, en particulier, dans les sites inhabituels telle la thrombose portale. Dans la littérature on retrouve 1 observation pareille d'un cas de thrombose portale secondaire à une hyperhomocystéinémie avec une légère carence en folates (294).

Les étiologies des thromboses portes sont multiples. L'exploration de la thrombose porte, quel que soit le terrain de sa survenue, doit s'acharner à éliminer une néoplasie sous-jacente surtout en cas de cirrhose.

**d. Traitement :**

Un traitement anticoagulant est indiqué en cas de thrombose portale aiguë, et au long cours en cas de thrombose idiopathique ou associée à une thrombophilie.(295)

Dans notre série, nos 3 patients ont reçu une anticoagulation à visée curative ainsi qu'un traitement étiologique adapté et dont l'évolution était favorable dans 2 cas et défavorable marqué par la persistance de la thrombose dans 1 cas : celui de la thrombose portale survenant dans le contexte de grossesse.

**2.1.4. La veine cave inférieure :**

La thrombose de la veine cave inférieure devient une pathologie de plus en plus fréquente, probablement multifactorielle et dans laquelle les facteurs héréditaires sont fortement impliqués. Les tableaux initiaux peuvent être très sévères, mais peuvent aussi être totalement réversibles si une prise en charge adéquate est mise en œuvre. Il faut y penser plus souvent. (296)

1 patient de notre série avait une thrombose de la VCI ce qui représente 4% de l'ensemble des thromboses veineuses.

**a. Manifestations cliniques :**

Le syndrome cave inférieur regroupe tous les signes cliniques secondaires à l'obstruction de la veine cave inférieure, entraînant ainsi une congestion hépatique. (297)

Une étude menée par Berrady, R et al (296) a rapporté le cas d'une patiente admise au service de médecine interne pour une dyspnée et douleur de l'hypocondre droit, l'examen clinique avait objectivé un livédo étendu aux membres

inférieurs, une circulation veineuse collatérale, un syndrome d'épanchement pleural bilatéral, une ascite avec œdème des deux membres inférieurs à prédominance à droite.

Une étude menée par Bennaser, M et al (298) a rapporté que les thromboses de la veine cave inférieure étaient révélées par des circulations veineuses collatérales abdominales associées à des douleurs abdominales dans les 2 cas.

Une autre étude menée par Blaise, Set al (299) a rapporté le cas d'une patiente qui s'est présentée aux urgences pour une violente douleur abdominale associée à des nausées et vomissements. Il n'existait aucune anomalie à l'examen clinique.

Dans notre cas, les manifestations cliniques étaient représentées par la dyspnée, l'absence des pouls tibiaux et pédieux avec œdème lisse du MIG chez 1 seul patient.

**Tableau 30 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose de la veine cave inférieure selon les différentes séries de la littérature**

Manifestations cliniques	Berrady, R et al(296)	Bennaser, M et al(298)	Blaise, Set al (299)	Notre série
Dyspnée	Oui	-	-	Oui
Douleurs abdominals	Oui	Oui	Oui	-
Nausées, vomissements	-	-	Oui	-
CVC	Oui	Oui	-	-
Sd oedemateux ascitique ou autre épanchement	Oui	-	-	Oui
Abolition des pouls au niveau des membres inférieurs	-	-	-	Oui

**b. Diagnostic :**

Plusieurs démarches diagnostiques ont été proposées dans la littérature. Elles associent les différentes techniques définies ci-dessus : probabilité clinique, dosage des D-dimères, échographie doppler, phlébographie. Le scanner et l'ARM n'ont pas encore été validés dans ce type d'approche diagnostique.(300)

Dans notre cas l'échographie doppler a permis de poser le diagnostic ainsi que l'étendue, de plus un angioscanner des membres inférieurs a été réalisé révélant une localisation concomitante au niveau de l'artère iliaque primitive gauche.

**c. Etiologies :**

Une étude menée par Berrady, R et al (296) a rapporté le cas d'une thrombose de la veine cave inférieure sur syndrome primaire des antiphospholipides.

Une étude menée par Bennaser, M et al (298) a rapporté 2 cas de thrombose de la veine cave inférieure au cours de la maladie de Behçet.

Une étude menée par Blaise, Set al (299) a rapporté que les étiologies classiquement rapportées sont les hémopathies, les néoplasies (tumeurs rénales..), les thrombophilies (déficit en protéine C.), et qu'il faut également éliminer une maladie inflammatoire telle que la maladie de Behçet ou une fibrose rétro-péritonéale.

Les traumatismes fermés de l'abdomen représentent une cause exceptionnelle avec seulement 15 cas rapportés dans la littérature. Une étude menée par Mouaffak, Y (301) a rapporté le cas d'une Thrombose post-traumatique de la veine cave inférieure.

Une étude menée par Leclerc, C et al(302) a rapporté le cas d'une thrombose veineuse mésentérique et cave inférieure secondaire à CIVD et/ou mutation G 20210 A du gène de la prothrombine.



Dans notre cas l'étiologie était représentée par la maladie de behçet.

Le tropisme vasculaire au cours de la maladie de Behçet (MB) est bien connu. L'atteinte veineuse est la plus fréquente. Néanmoins, la thrombose de la veine cave (Supérieure et/ou inférieure) reste encore rare et grave.(298)

#### **d. Traitement :**

L'objectif du traitement est d'améliorer les symptômes, d'éviter l'embolie pulmonaire, l'extension, les récurrences et le syndrome post-thrombotique. Le traitement repose essentiellement sur les anticoagulants qui peuvent être débutés dès la suspicion clinique s'il n'existe pas de risque hémorragique, en attendant la confirmation ou l'exclusion du diagnostic.(300)

L'étude menée par Bennaser, M et al (298) portant sur 2 cas de thrombose de la VCI au cours de la maladie de behçet a rapporté que l'évolution était favorable sous une corticothérapie à 1 mg/kg/j associée aux immunosuppresseurs et un anticoagulant.

De même dans notre cas le patient a bénéficié d'une anticoagulation à visée curative associée à un traitement étiologique à base d'immunosuppresseurs+corticothérapie et dont l'évolution était favorable.

#### **2.1.5. La veine cave supérieure :**

Les thromboses caves sont rares, mais le risque de complication mettant en jeu le pronostic vital et fonctionnel est assez important.(298)

4 patients de notre série avaient une thrombose de la VCS (Figure 38) ce qui représente 15% de l'ensemble des thromboses veineuses.

#### **a. Manifestations cliniques :**

Le syndrome cave supérieur survient en cas d'obstacle à la circulation veineuse cave supérieure qu'il soit par obstruction veineuse ou par compression extrinsèque. Cet obstacle induit une augmentation de la pression veineuse, responsable des signes cliniques.

Une étude menée par Bennaser, M et al (298) a rapporté que les symptômes révélateurs d'une thrombose de la veine cave supérieure à propos de 4 cas étaient un comblement de creux sus claviculaire associé à une circulation veineuse collatérale thoracique.

Une étude menée par Fichelle, J et al (303) a rapporté que tous les malades présentaient un syndrome cave cliniquement symptomatique, avec un œdème facial et des paupières, des céphalées et un œdème des membres supérieurs.

Une étude menée par Herrak, L et al (304) a rapporté le cas d'une patiente qui avait présenté une dyspnée d'effort d'aggravation progressive associée à un œdème facial et cervical évoluant dans un contexte d'apyrexie, de sueurs nocturnes et d'amaigrissement non chiffré. L'examen clinique trouvait un œdème en pèlerine, et une télangiectasie sous-mammaire. Le reste de l'examen somatique était normal et les aires ganglionnaires étaient libres.

Une étude menée par Dammene-Debbih, N et al (305) a rapporté le cas d'un patient qui a consulté pour syndrome cave supérieur avec œdème du visage et du cou et une circulation veineuse collatérale du tronc supérieur.

Dans notre série les manifestations cliniques étaient représentés par un syndrome cave supérieur : œdème du visage (Figure 37), du cou, des creux sus claviculaires et la partie supérieur du thorax ainsi qu'une dyspnée chez 3 patients, une CVC thoraco-abdominale chez 4 patients ; une AEG chez 1 patient, ce qui rejoint les données de la littérature.

**Tableau 31 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une thrombose de la veine cave supérieur selon les différentes séries de la littérature**

Manifestations Cliniques	Bennaser, M et al (298)	Fichelle, J et al (303)	Herrak, L et al (304)	Dammene-Debbih, N et al (305)	Notre série
Œdème	-	Oui	Oui	Oui	oui
CVC	Oui	-	Oui	Oui	oui
Comblement des creux sus claviculaires et axillaires	Oui	-	-	-	-
Dyspnée	-	-	-	-	oui
Amaigrissement ou AEG	-	-	Oui	-	oui



**Figure 37 : Œdème du visage après la pose d'un cathéter veineux central**

**b. Etiologies :**

La thrombose de la veine cave supérieure est très souvent satellite d'une néoplasie profonde, surtout le carcinome bronchique à petites cellules, d'une thrombose sur cathéter ou sonde de stimulation ; parfois elle est due à l'extension d'une thrombose du membre supérieur, à une maladie de système ou à une thrombophilie (307).

La maladie de Behçet était en cause chez les 4 cas de thrombose de la veine cave supérieur rapportés par Bennaser, M et al (298) ainsi que cas de thrombose de la veine cave supérieure étendue à l'oreillette droite rapporté par Dammene-Debbih, N et al (305).

Les 6 cas de thromboses ou sténoses de la veine cave supérieure rapportés par Fichelle, J et al (303) sont secondaire à la mise en place de chambre implantable.

Le déficit de la protéine S était en cause dans le cas d'une thrombose de la veine cave supérieure rapporté par Herrak, L et al (304).

Une néoplasie en particulier un lymphome B à grandes cellules du médiastin était à l'origine des deux cas de thrombose de la veine cave supérieure rapportés par Gonzales, F et al (306).

Dans notre série, les étiologies étaient représentés par la maladie de Behçet, une mutation du facteur 5 de Leiden, la pose d'un cathéter veineux central, et dans 1 cas la cause restait indéterminée.

La cause la plus fréquente de thrombose cave isolée est la présence d'un corps étranger situé dans la veine cave, tel qu'un cathéter intraveineux central de perfusion, une dérivation péritonéojugulaire par valve de Le Veen ou une sonde endocavitaire de stimulation cardiaque. La thrombose peut survenir rapidement ou à distance après mise en place d'un tel cathéter et peut être facilitée par un hématome médiastinal compressif en cas de fausse route lors de l'insertion.(308)

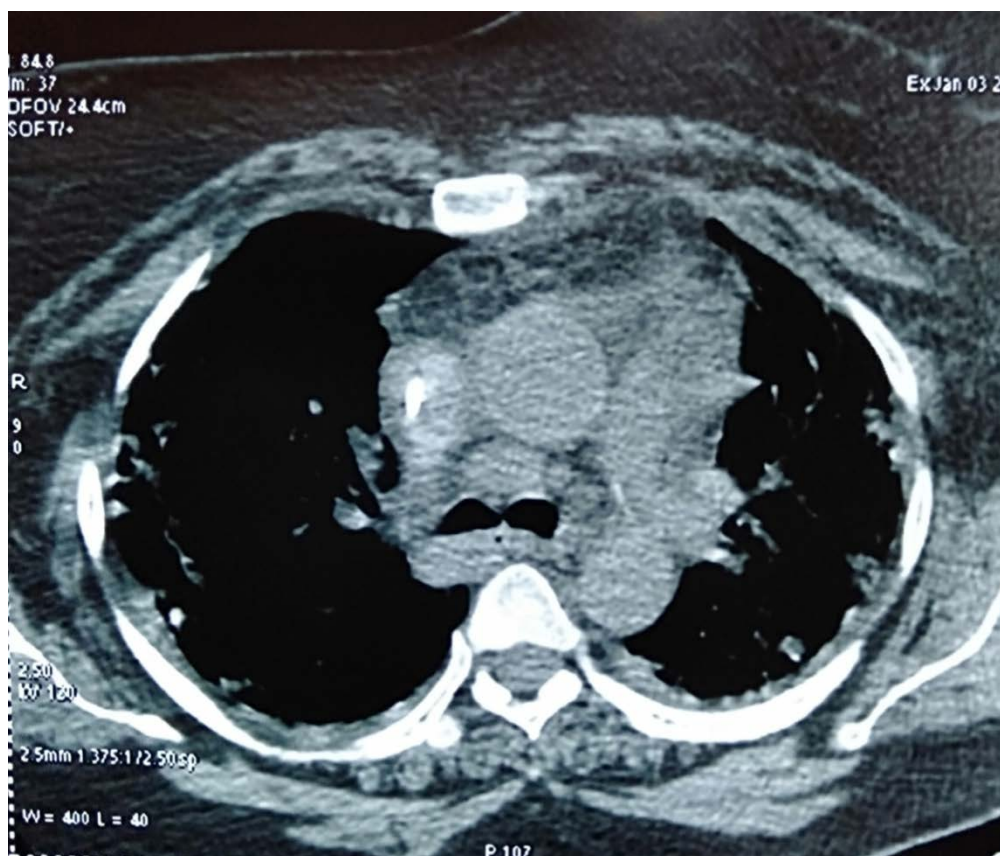
La thrombose de la veine cave supérieure s'observe dans 2,5 % au cours de la maladie de Behçet. Elle peut être primitive ou secondaire à une extension d'une thrombose axillaire ou sous-clavière. Elle représente la deuxième localisation des thromboses veineuses après le réseau veineux profond des membres inférieurs. Elle survient généralement quelques années après les signes cutanéomuqueux de la maladie qu'elle peut parfois révéler. Rarement, elle est inaugurale. L'angio-Behçet thoracique demeure préoccupant du fait de sa morbi-mortalité élevée. Un diagnostic précoce et un traitement rapide peuvent en améliorer le pronostic. (305)

Les thromboses de la veine cave posent souvent un problème lors de l'enquête étiologique. Les dernières années ont vu la reconnaissance d'un bon nombre de facteurs favorisant un état de thrombophilie, constitutionnelle ou acquise, tels les anticorps antiphospholipides, la résistance à la protéine C activée, la mutation du gène de la prothrombine, la mutation du facteur 5 Leiden ou encore l'hyperhomocystéinémie.(307)

**c. Traitement :**

En urgence, il faut traiter le syndrome cave supérieur comme une thrombose veineuse profonde par une anticoagulation efficace à l'héparine afin d'éviter l'extension de la thrombose en aval vers l'oreillette droite ou en amont aux axes axillo-sous claviers. L'association d'un traitement diurétique et de corticostéroïdes peut être nécessaire bien que l'efficacité des corticostéroïdes n'ait pas été prouvée. Dans un second temps, il faut rechercher la cause, dont dépendra le traitement. (308)

Dans notre série, tous nos patients ont reçu une anticoagulation à visée curative ainsi qu'un traitement étiologique adapté et dont l'évolution était favorable dans le cas d'Angiobehçet, défavorable caractérisée par la persistance de la thrombose dans le cas de TCS secondaire à la mutation du facteur 5 Leiden et la survenue d'une embolie pulmonaire dans le cas de TCS secondaire à la pose d'un cathéter veineux central. L'évolution n'a pas été précisé concernant le 4<sup>ème</sup> cas dont l'étiologie restait indéterminée.



**Figure 38** : TDM abdominale en coupe axiale sans injection du produit de contraste objectivant une thrombose de la VCS

#### 2.1.6. Veine centrale de la rétine :

L'occlusion veineuse de la rétine est habituellement rencontrée chez le sujet âgé et elle est souvent associée à une pathologie vasculaire systémique. Elle est plus rare chez les sujets jeunes et nécessite une enquête étiologique rigoureuse afin de rechercher une affection qui peut conditionner la conduite thérapeutique ou mettre en jeu le pronostic vital.

1 patient de notre série avait une thrombose de la veine centrale de la rétine ce qui représente 4% de l'ensemble des thromboses veineuses.

**a. Manifestations cliniques :**

Une baisse brutale et indolore de l'acuité visuelle de l'œil droit était la manifestation clinique du patient admis en neurologie et qui a été rapporté par Berkani, Z et al (309).

La même symptomatologie, une baisse brutale et indolore de l'acuité visuelle (AV) de l'œil droit, a été retrouvé chez le patient rapporté par Loukil, H et al (310) de même que chez le patient rapporté par Querques, L et al (311).

Dans notre cas les manifestations cliniques étaient représentés essentiellement par la baisse de l'acuité visuelle sans douleur ni rougeur oculaire en regard ce qui rejoint les données de la littérature.

**Tableau 32 : Comparaison des manifestations cliniques révélant une occlusion de la veine centrale de la rétine selon les différentes séries de la littérature**

Manifestations cliniques	Berkani, Z et al (309)	Loukil, H et al (310)	Querques, L et al (311)	Notre série
BAV	Oui	Oui	Oui	Oui
Douleur oculaire	-	-	-	-
Rougeur oculaire	-	-	-	-
Flou visual	-	-	-	-
Amputation du champ visual	-	-	-	-

**b. Etiologies :**

Les OVR sont des accidents graves qui doivent faire rechercher une pathologie systémique ou un état d'hypercoagulabilité sous-jacent pouvant menacer non seulement le pronostic fonctionnel mais aussi le pronostic vital (312,313,314).



Ben Salem, T et al(315) a rapporté que l'origine athéromateuse de l'OVCr était retenue chez sept patients. Les autres étiologies étaient : une maladie de Behçet (n = 8), un syndrome des anti-phospholipides (n = 5) et une maladie cœliaque (n = 1).

L'hyperhomocystéinémie était à l'origine d'un cas d'occlusion mixte : de l'artère cilio-rétinienne et de la veine centrale de la rétine rapporté par Berkani, Z et al (309).

Le cas de la patiente rapportée par Querques, L et al (311) ayant présentée une bilatéralisation à distance d'une occlusion de la veine centrale de la rétine, la cause était un syndrome des anti-phospholipides primaire.

Les anomalies hématologiques associées aux OVR comprennent les thrombophilies familiale et acquise et l'hyperhomocystéinémie était la cause la plus fréquente, chez les sujets jeunes, dans certaines études (310). Mais, d'autres étiologies sont à envisager chez le sujet jeune comme le syndrome des anti-phospholipides. Elles demandent donc la réalisation d'explorations systémiques qui doivent être orientées en fonction du tableau clinique général (310).

Le cas d'un patient publié en 2016, rapporté par Loukil, H et al (310) qui a présenté une occlusion mixte de l'artère et de la veine centrale de la rétine était secondaire à une maladie de Behçet.

Dans notre cas, l'étiologie était représentée par la maladie de Behçet.

En effet, l'atteinte oculaire est fréquente au cours de la maladie de Behçet. Elle survient dans 67 à 95 % des cas et elle est souvent bilatérale. Elle peut être inaugurale ou survenir au cours de l'évolution (316). L'uvéite représente la principale atteinte oculaire de la maladie de Behçet.

Par contre, les OVR sont relativement rares. (310)

Pour expliquer les OVR au cours de la MB, deux mécanismes sont proposés : la vascularite et l'hypercoagulabilité sanguine. Les OVR de la maladie de Behçet se distinguent des occlusions de l'athérosclérose par l'existence d'hémorragies rétiniennes modérées. Ces hémorragies rétiniennes peuvent être observées dans 21 à 27 % des cas. Elles sont isolées ou associées aux foyers de rétinite ou aux vascularites. Ces hémorragies sont superficielles et facilement identifiables à l'examen du fond d'œil. L'angiographie rétinienne à la fluorescéine constitue un examen très important dans le diagnostic, le suivi et la surveillance au cours de la maladie de Behçet. Elle permet également de montrer les zones d'ischémie secondaire aux vascularites occlusives. (310)

**c. Traitement :**

Une étude menée par Ben Salem, T et al (315) a rapporté qu'un traitement anticoagulant était instauré chez 11 patients et un traitement antiagrégant plaquettaire chez 11 patients. Une corticothérapie était indiquée chez huit patients et un traitement immunosuppresseur chez sept patients. Huit patients étaient traités par photo coagulation rétinienne. L'évolution était favorable chez sept patients.

Le traitement de l'atteinte oculaire au cours de la maladie de Behçet a pour but de permettre la guérison, la préservation de la fonction visuelle et la prévention des récurrences. Il dépend du siège de l'atteinte et de sa sévérité. Selon les recommandations de l'EULAR pour la prise en charge de la maladie de Behçet, une atteinte du segment postérieur requiert l'utilisation de corticoïdes par voie générale et d'un immunosuppresseur, l'azathioprine (216). La corticothérapie générale est prescrite, à la dose de 1 mg/kg par jour qui peut être précédée par 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone. En cas d'atteinte oculaire sévère définie par une perte d'au moins 2/10 e de l'acuité visuelle et/ou une atteinte rétinienne (vascularite rétinienne ou atteinte maculaire), le traitement doit comporter un traitement soit par

la ciclosporine A, soit par l'infliximab en association à l'azathioprine et aux corticoïdes.

Dans notre cas, le patient a bénéficié d'une anticoagulation à visée curative, une photocoagulation rétinienne au laser ainsi qu'un traitement étiologique adapté à base de corticothérapie (bolus de solumedrol à forte dose :30 mg) en plus d'un traitement immunosuppresseur à base d'Azathioprine, l'évolution était favorable avec une bonne acuité visuelle.

### **2.1.7. La veine splénique :**

La thrombose isolée de la veine splénique est rare, elle complique dans la moitié des cas une pancréatite aiguë, un cancer locorégional ou une splénectomie (317). Elle serait fréquente, le plus souvent asymptomatique, chez les patients présentant une pancréatite chronique. Elle s'intègre plus souvent dans un tableau de thrombose veineuse splanchnique complexe. Elle peut être responsable d'une hypertension portale et dans ce cas, la splénectomie est le traitement préventif de choix des récives hémorragiques (318).

Dans notre série 1 seul patient avait une thrombose veineuse splénique.

#### **a. Manifestations cliniques :**

Une présentation commune de la thrombose de la veine splénique chronique est le saignement variqueux, en particulier de l'estomac et du bas de l'œsophage. Les varices se développent chez 17% à 55% des patients atteints de thrombose de la veine splénique(318). Lorsque des varices œsophagiennes apparaissent et ou devant une splénomégalie isolée, en présence de résultats normaux des tests sérique de la fonction hépatique et en l'absence d'hépatomégalie, le diagnostic de thrombose de la veine splénique doit être sérieusement envisagé(319). Ce syndrome a été appelée hypertension portale gauche(320).

La splénectomie reste un traitement choix lorsque les saignements variqueux sont fréquents, mais controversés comme moyen de prophylaxie avec des varices non hémorragiques.(318)

Dans notre cas, les manifestations cliniques étaient représentées essentiellement par une AEG, une douleur osseuse et musculaire de l'hémicorps gauche et des 2 flancs, une fièvre et frissons nocturne.

**b. Diagnostic :**

Les signes et les symptômes de la thrombose de la veine splénique ne sont pas spécifiques. Le diagnostic est le plus souvent posé par échographie, scanner ou IRM (321).

Dans notre cas le diagnostic était posé par une TDM abdominale.

**c. Etiologies :**

La thrombose de la veine splénique a été décrite dans tous types d'hypercoagulabilités, qu'ils soient congénitaux ou acquis. Cependant, les événements locaux intra-abdominaux, qu'ils soient accompagnés ou non de troubles d'hypercoagulabilités, conduisent directement à un pourcentage significatif de thromboses de la veine splénique. Les principales causes sont une pancréatite et cancer du pancréas en raison du contact intime de la veine splénique avec le pancréas. La pancréatite se révèle être l'événement initiateur qui mène à la découverte de la thrombose de la veine splénique isolée dans 65% des cas au maximum (318). La thrombose de la veine splénique a également été associée à un traumatisme abdominal et après une chirurgie abdominale. Il complique 11% de toutes les splénectomies, mais se produit à un taux beaucoup plus élevé chez les patients qui ont eu un prélèvement splénique pour des indications hématologiques (321). Ainsi, la condition qui justifie une splénectomie (par exemple un trouble myéloprolifératif) est probablement d'avantage responsable de l'hypercoagulabilité que l'intervention en soi.

Dans notre cas l'étiologie restait indéterminée.

**d. Traitement :**

Si le diagnostic de thrombose veineuse splénique aiguë est posé, une anticoagulation doit être initiée, non seulement pour arrêter le processus mais aussi pour limiter la propagation potentielle de la thrombose dans les veines mésentériques et portales(321). Le traitement anticoagulant à long terme est indiqué, en particulier si le patient a une condition d'hypercoagulabilité sous-jacente. La plupart des praticants maintiendraient l' INR de 2,0 à 3,0. Le suivi continu avec l'hématologue est également approprié, car un nombre important des patients atteints de thrombose veineuse splénique idiopathique qui n'ont pas de manifestation en faveur d'un syndrome myéloprolifératif au moment de la thrombose le développent avec le temps. Pour cette raison, l'évaluation de la mutation JAK2 doit être considérée dans tous cas. (322)

Notre patient a bénéficié d'une anticoagulation à visée curative avec une évolution favorable.

**2.2. Membres inférieurs :**

Malgré les progrès de la prophylaxie antithrombotique, la thrombose veineuse profonde (TVP), par sa morbidité et sa mortalité, représente toujours un problème de santé publique.(228)

La TVP des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire en sont l'expression clinique la plus habituelle mais d'autres localisations plus rares peuvent également survenir (voir localisations précédentes). Il s'agit d'une pathologie multifactorielle avec interaction de FDR acquis et constitutionnels. (228)

Une étude menée par Ben Salah, R et al (228) a rapporté que la localisation au niveau des membres inférieurs était la plus fréquemment observée chez ses 278 malades (87 %) par rapport aux localisations inhabituelles (membres supérieurs, caves, cérébrales...).

Une autre étude menée par Sadki, I et al (229) a rapporté que la maladie thrombo-embolique du membre inférieur était la localisation la plus fréquente (n = 140) par rapport aux localisations inhabituelles (Veine porte, cérébrale...).

Dans notre série, 11 patients avaient une thrombose au niveau des membres inférieurs, particulières soit par son caractère bilatéral d'emblé ou par l'étiologie sous jacente ; ce qui représente 41% de l'ensemble des thromboses veineuses

**a. Localisations :**

BENHAMOU et al (323) ont montré que les TVP des membres inférieurs surviennent environ six à sept fois plus souvent à gauche qu'à droite.

Une étude menée par Boukhris I, et al (230) a rapporté que dans 131 cas, la TVP était localisée au MIG contre 101 cas localisée au MID tout en notant 8 cas de TVP bilatérale.

Dans notre série le membre inférieur gauche était plus fréquemment touché que le membre inférieur droit chez respectivement 6 patients et 3 patients, ce qui concorde avec les données de la littérature.

A noter que la localisation était particulière dans 3 cas : 2 cas de thrombophlébite bilatérale(veine poplitée droite et gauche et une thrombophlébite proximale isolée (veine iliaque gauche isolée) dans 1 cas, dont l'étiologie était la maladie de Behçet dans les 3 cas. De ce fait, on remarque que tous les types de vaisseaux quelle que soit leur taille, peuvent être touchés au cours de la maladie de Behçet et qu'il s'agit de thromboses veineuses, particulières par leur siège (membres supérieurs, veine cave inférieure, voire supérieure, veines sus-hépatiques, atteinte bilatérale...), leur caractère récidivant ou leur association à des atteintes artérielles.

Des localisations iliaques isolées ont cependant été occasionnellement rapportées, lors d'études autopsiques, phlébographiques ou écho-Doppler. Au sein

d'un recrutement hospitalier, elles représentaient moins de 0,3 % (48/18 297) des cas explorés en EDV (324). Elles semblent être associées à des situations particulières comme le cas de notre patient (TVP proximale isolée : veine iliaque gauche sans atteinte poplitée ni fémorale sur maladie de Behçet).

**b. Manifestations cliniques :**

Une étude menée par SYLLA D et al (325) a rapporté que la symptomatologie des TVP était dominée par l'augmentation du volume du membre inférieur, la douleur et de la chaleur locale dans 85% des cas. Une fièvre modérée était présente chez trois patients.

Dans notre série les manifestations cliniques étaient représentées par l'œdème comme signe prédominant chez 9 patients soit 47%, la douleur et l'impotence fonctionnelle viennent au 2<sup>ème</sup> rang avec respectivement un pourcentage de 37% et 16% chez 7 et 3 patients, une diminution du ballonnement du mollet chez 5 patients(29%), la chaleur locale chez 4 patients (24%), la rougeur locale chez 2 patients(12%), le signe de Homans et la CVC chez 3 patients(18%) pour chacun, et la fièvre présente chez 2 patients soit 33%.

Pourtant, les signes cliniques ne sont pas toujours spécifiques d'où la mise en place de scores de prédiction clinique pour une estimation de la probabilité clinique de cette dernière (228,326).

**c. Diagnostic :**

Une étude menée par SYLLA D et al (325) a rapporté que le recours systématique à l'écho-Doppler veineux des membres inférieurs a permis de trouver des signes directs (Visualisation d'un thrombus endoluminal) et indirects (Incompressibilité de la veine et absence de flux veineux au Doppler) de la TVP.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une échographie doppler des membres inférieurs permettant ainsi de poser le diagnostic ainsi que l'étendu.

**d. Etiologies :**

Une étude menée par Ben Salah R et al (228) a rapporté que les principales causes étaient représentées par une thrombophilie constitutionnelle dans 71 cas, SAPL dans 44 cas, maladie de Behçet dans 38 cas, LED dans 6 cas, MICI dans 2 cas et une néoplasie dans 18 cas.

Dans notre série les étiologies étaient représentés par :

- ✓ une hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12 dans 3 cas. De ce fait, le caractère typiquement multifactorielle de la maladie thromboembolique incite à rechercher autant que possible les facteurs de risque de cette pathologie. Dans ce cadre, le dosage de l'homocysteine devrait faire partie du bilan systématique réalisé chez un patient ayant une thrombose veineuse.(327)
- ✓ Un lupus avec SAPL secondaire dans 1 cas : Il est connu que les maladies auto-immunes sont associées à un très haut risque de thrombose veineuse, le LES en particulier. D'où l'intérêt d'un examen minutieux du malade notamment en cas de dyspnée ou d'autres signes d'appel thromboemboliques. Les signes cliniques en rapport avec une thrombose veineuse profonde sont souvent insidieux et trompeurs, surtout au début. D'où la nécessité de les rechercher systématiquement chez les patients lupiques notamment dans un contexte particulier : alitement, post-partum et en cas de cardiopathie. Les complications thrombo-emboliques notamment l'embolie pulmonaire constituent les principales causes de mortalité dans le lupus.(328)



- ✓ La maladie de Behçet dans 4 cas : le caractère extensif et récidivant des thromboses veineuses au cours de la maladie de Behçet avait déjà été mis en évidence dans plusieurs études. La diffusion des thromboses veineuses à l'ensemble des territoires veineux avec une prédominance au niveau des veines des membres inférieurs transparait clairement dans nos résultats, confirmant ainsi le caractère ubiquitaire de l'atteinte veineuse et le tropisme veineux de la maladie.(329)
- ✓ Une splénectomie avec thrombocytose dans 1 cas : la splénectomie expose à la formation de thrombus, plus particulièrement dans l'axe spléno-mésaraïque résiduel (330) contrairement à notre cas. Le mécanisme physiopathologique est encore méconnu et semble être fonction de la pathologie de base ayant motivé la splénectomie. Les complications thromboemboliques après splénectomie varient de 3 à 10 % selon les séries(331,332,333). Ce risque élevé de complications thromboemboliques reste l'objet de controverses. En effet, pour certains, le risque thromboembolique est multiplié par quatre après splénectomie par rapport à une autre intervention chirurgicale(334,335,336).En revanche, pour d'autres, la splénectomie ne constitue pas en elle-même un facteur de risque de complications thromboemboliques (337,338). Cette différence s'explique essentiellement par l'hétérogénéité des indications dans les différentes séries. Après une splénectomie, une thrombocytose définie par un taux de plaquettes supérieur à 400 000 est observée dans plus de 70 % cas (337,338,339).Le taux de plaquettes augmente généralement à partir du cinquième jour postopératoire pour atteindre un pic entre la deuxième et la troisième semaine postopératoire et revient à la normale dans la majorité des cas, un

mois après la réalisation de la splénectomie(337,340). Cependant le taux de plaquettes peut rester élevé pendant plusieurs mois(335,340). La corrélation entre la thrombocytose et le risque de survenue d'une complication thromboembolique n'est actuellement pas démontrée (341,342) et il semble que ce risque soit surtout corrélé aux anomalies de la fonction plaquettaire(338,342,343) qui sont essentiellement observées chez les patients splénectomisés pour un syndrome myéloprolifératif. C'est pourquoi, plus que la splénectomie elle-même, c'est surtout le syndrome myéloprolifératif qui constitue le facteur de risque principal des complications thromboemboliques postopératoires (339,435,345). Dans plus de 95 % des cas, ces complications thromboemboliques surviennent dans les deux mois qui suivent la splénectomie mais quelques rares cas ont été rapportés chez des patients splénectomisés ayant une thrombocytose persistante plus de deux ans après l'intervention (335).

La splénectomie a outre sa morbidité opératoire, des conséquences à long terme qui méritent d'être prises en considération lors de son indication. Les complications thromboemboliques sont peu fréquentes et aucun traitement préventif n'a clairement démontré son utilité.

- ✓ Une néoplasie dans 2 cas (Myélome multiple, leucémie).

#### e. Traitement :

La prise en charge thérapeutique initiale et la phase de relais entre l'Héparinothérapie et les anticoagulants oraux sont bien définis en pratique médicale.

Une étude menée par SYLLA D et al (325) a rapporté que 34 patients ont été traités par l'HPBM et le relais fait par l'AVK et 6 patients ont été soumis à l'AVK sans traitement préalable de l'HPBM faute de moyens financiers. Cette méthode de traitement a été utilisée dans la plupart des études africaines (346). Tous leurs patients ont effectué régulièrement des dosages du TP et de l'INR pour une meilleure surveillance thérapeutique du traitement anticoagulant. Une bonne amélioration avec régression des signes cliniques a été observée chez 82,5% des patients. Par contre, ils ont enregistré 17,5% de décès.

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'une anticoagulation à visée curative ainsi qu'un traitement étiologique adapté, l'évolution était favorable dans 8 cas, compliquée dans 2 cas d'une embolie pulmonaire (Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12) et d'une occlusion de la veine centrale de la rétine avec apparition d'un glaucome néo vasculaire (Maladie de Behçet), et dans 1 cas l'évolution n'a pas été précisée.

### **3. Thromboses artérielles :**

Les phénomènes régissant le développement de thromboses, qu'elles soient artérielles, veineuses ou microcirculatoires, sont complexes. En 1856, Virchow identifiait trois facteurs thrombogènes principaux : les dysfonctions endothéliales, les modifications rhéologiques et les facteurs d'hypercoagulabilité, déterminant la localisation, l'évolution et les caractéristiques d'une thrombose. Derrière ces mécanismes communs se cache une variété de situations cliniques très hétérogènes, en fonction notamment du type de vaisseaux atteints : artère ou veine. (347)

Les pathologies thrombotiques artérielles constituent la première cause de mortalité dans les pays développés. Elles sont généralement à l'origine de tableaux

cliniques bruyants liés dans la majorité des cas au développement de l'athérosclérose. Les thromboses artérielles non athéromateuses, objet de notre étude, restent des situations beaucoup plus rares. (347)

La thrombose artérielle est problématique, du fait des spécificités de leur prise en charge et notamment du caractère totalement distinct de la réflexion étiologique. (347)

Une étude menée par N. Hamzaoui et al (1) a souligné que les thromboses artérielles représentaient 20% de l'ensemble des thromboses vasculaires rapportées.

Dans notre série les thromboses artérielles représentaient 15% de l'ensemble des thromboses vasculaires soit 5 patients.

**a. Localisations :**

Les thromboses artérielles peuvent concerner tous les territoires mais les atteintes neurologiques sont les plus fréquentes, devant celle des artères des membres et des autres artères viscérales (348).

N. Hamzaoui et al (3) a rapporté dans son étude que la thrombose était carotidienne dans 2 cas.

Une étude menée par Pelloni, A et al (349) sur les thromboses artérielles digestives a rapporté que la thrombose intéressait le tronc cœliaque dans 77% des cas.

Dans notre série la thrombose intéressait les artères temporales dans 2 cas, la carotide externe droite dans 1 cas, le tronc cœliaque dans 1 cas (Figure 39) et l'artère cubitale dans 1 cas.

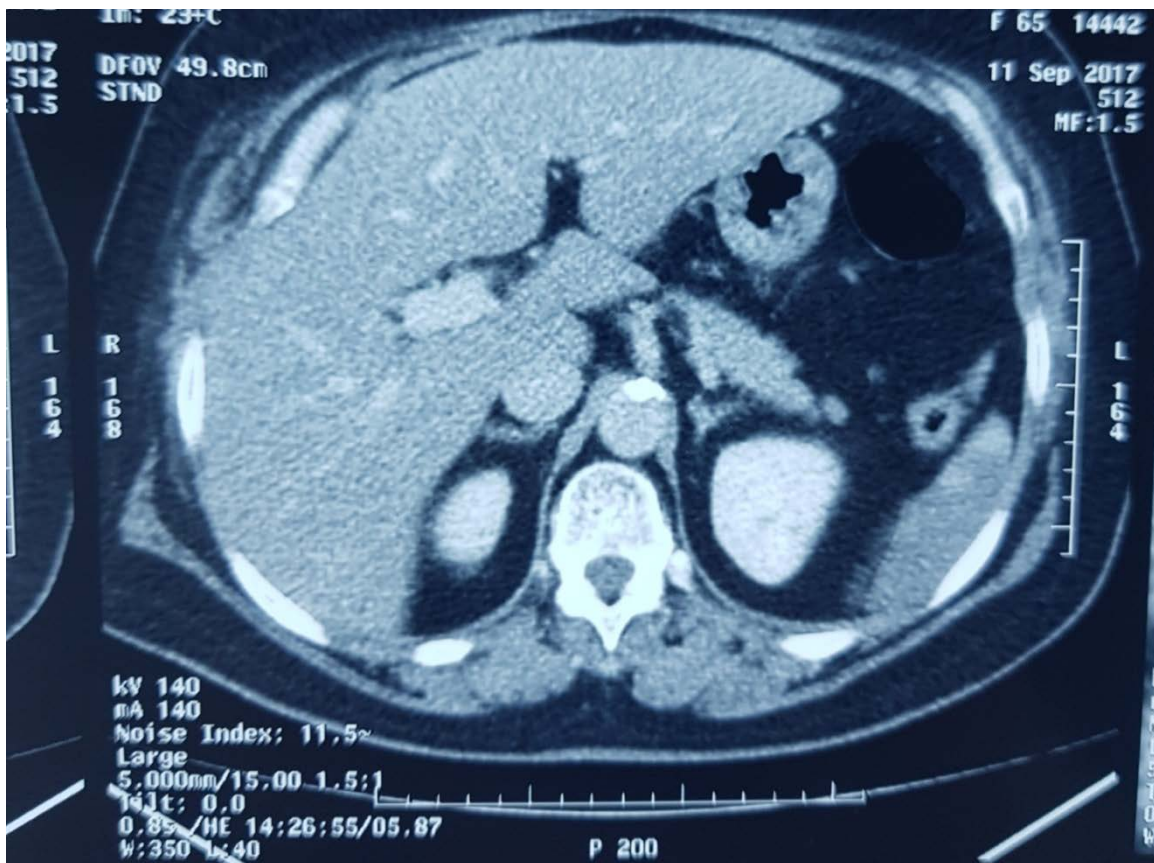


Figure 39 : TDM abdominale en coupe axiale sans injection du produit de contraste objectivant un infarctus mésentérique aigu par occlusion du tronc cœliaque

**b. Manifestations cliniques :**

Les manifestations cliniques varient en fonction de la localisation.

Une étude menée par P. Belenotti et al (351) a rapporté que les thromboses artérielles digestives sont de diagnostic difficile, notamment lorsqu'elles sont d'expression chronique. Elles sont fréquentes chez les sujets > 70 ans. L'étude portait sur plusieurs cas: 11 patients présentaient des douleurs abdominales post-prandiales, 4 se plaignaient de diarrhée et/ou de vomissement et 9 patients avaient une perte de poids, d'une moyenne de 7,5 kg.

Pelloni, A et al (349) a rapporté quand à lui, le cas d'une patiente qui avait des douleurs abdominales et une diarrhée suite à une occlusion du tronc cœliaque.

Dans notre série, l'occlusion du tronc cœliaque s'est manifestée essentiellement par une douleur abdominale intense, des vomissements et une diarrhée liquidienne rebelle au traitement chez 1 seul patient.

Une étude menée par Elias, B et al (350) a rapporté 3 cas de thrombose traumatique de l'artère cubitale révélée par une ischémie aiguë: le premier au niveau du 4<sup>ème</sup> doigt, le deuxième au niveau du 5<sup>ème</sup> doigt et le troisième au niveau des 3 derniers doigts.

Dans notre série, la thrombose de l'artère cubitale s'est manifestée essentiellement par une douleur du membre, cyanose, anesthésie des extrémités, absence de pouls cubital et présence de signe d'insuffisance circulatoire dans le territoire de l'artère cubitale chez 1 seul patient.

Une étude menée par Babel J et al (352) a rapporté que les symptômes en cas de sténoses ou thromboses carotidiennes sont évidemment neurologiques, mais ils sont fréquemment associés à des signes ophtalmologiques à rechercher systématiquement.

Dans notre série, la thrombose de la carotide externe et de l'artère temporale s'est manifestée par des céphalées chez 3 patients avec un pourcentage de 33 %, la claudication de la mâchoire et la BAV chez 2 patient soit 22% , la PPR et la cécité bilatérale chez 1 seul patient soit 11%.

### c. Etiologies :

Exception faite des mécanismes classiques (athéromateux et embolique), des thromboses artérielles peuvent s'observer au cours de certaines thrombophilies acquises (hyperhomocystéinémie, SAPL) et de thrombophilies hématologiques (HPN et syndromes myéloprolifératifs). (347)

Ainsi, dans le SAPL, le premier accident thrombotique (veineux ou artériel) survient habituellement chez un sujet jeune, lors de circonstances favorisantes (grossesse, post-partum, association tabac et contraception orale, intervention chirurgicale...). (347)

L'hyperhomocystéinémie peut être compliquée ou révélée par des thromboses artérielles de façon non exceptionnelle. Son statut de facteur de risque cardiovasculaire à part entière reste encore à préciser (357). Une observation pareille (353) a rapporté le cas d'une thrombose artérielle aiguë dans un contexte d'hyperhomocystéinémie.

Concernant l'HPN, la prévalence de la localisation artérielle des thromboses reste inférieure à celle de la localisation veineuse (358).

L'existence d'une mutation JAK2, dans le cadre d'une maladie de Vaquez ou d'une Thrombocytopénie Essentielle, est un facteur de risque connu de thrombose artérielle, le plus souvent à type d'accident vasculaire cérébral, de syndrome coronarien aigu ou de thrombose des artères des membres (359).

Les thrombophilies constitutionnelles sont rarement à l'origine de manifestations thrombotiques artérielles. Cette recherche ne se justifie que chez des patients jeunes présentant des thromboses artérielles inexplicables, et/ou récidivantes, parfois associées à des manifestations thrombotiques veineuses(356). Un déficit en AT peut favoriser la survenue de thromboses artérielles récidivantes du sujet jeune. Il est important d'explorer ces patients et leur famille, pour typer le déficit en AT, et ainsi préciser son potentiel thrombogène(356). Une observation pareille(356) a rapporté un cas à propos d'un déficit homozygote en antithrombine de type II HBS (99Leu-Phe) comme cause rare de thromboses artérielles récidivantes.

L'atteinte artérielle au cours de la maladie de Behçet est plus rare (2,7 % à 7 % selon les séries) mais plus grave que l'atteinte veineuse(354). Une étude menée par Kallel, A et al (354) a rapporté un cas de thromboses artérielles multiples au cours de la maladie de Behçet.

Les thromboses artérielles des membres supérieurs ne concernent qu'une faible proportion des atteintes artérielles périphériques. Les étiologies sont variées et diffèrent de celles intéressant les membres inférieurs(355). Une étude menée par Armengol, G (355) et al a rapporté que l'étiologie la plus fréquente était l'embolie artérielle à partir d'une plaque d'athérome (14,9 %), suivie par le syndrome du marteau (13,2 %) et les causes cardio-emboliques (12,3 %). La maladie de Buerger concernait 8,8 % des patients, les causes iatrogènes 7,9 % et les connectivites 7 % comme les cancers. Enfin, les autres étiologies étaient représentées par les thrombophilies (6,1 %), le syndrome du défilé thoraco-cervico-brachial (5,3 %), les embolies paradoxales (2,6 %) et les vascularites des gros vaisseaux (3 %). Malgré une enquête étiologique poussée ; 12,3 % des patients restaient sans diagnostic étiologique.

Parmi les étiologies inflammatoires de thrombose artérielle, on retrouve les artériopathies non athéromateuses de type vascularite des gros vaisseaux comme la maladie de Takayasu, qui est une artérite inflammatoire atteignant avec prédilection l'aorte et ses principales branches. L'épaississement pariétal progressif, ainsi que les lésions endothéliales d'origine inflammatoire, aboutissent à des sténoses, anévrysmes et thromboses artérielles.

La maladie de Takayasu touche prioritairement la femme jeune, avec parfois des tableaux neurologiques catastrophiques.



La maladie de Horton, ou panartérite géantocellulaire subaiguë segmentaire, prédomine dans le territoire des branches de la carotide externe mais peut également diffuser à l'ensemble des gros troncs artériels, dont la classique aortite. (347)

La maladie de Buerger, ou thromboangéite oblitérante, une cause de thrombose artérielle sur artériopathie inflammatoire sans composante systémique est à évoquer en cas de thromboses artérielles distales des membres (notamment des membres supérieurs), de claudication et de troubles trophiques récidivants, avec des axes proximaux indemnes de lésion athéromateuse, chez une personne jeune dans un contexte d'intoxication tabagique et/ou cannabique massive.(347)

Dans notre série les étiologies étaient la maladie de Horton dans 3 cas, une hyperhomocystéinémie dans 1 cas et restait indéterminée dans 1 cas.

**d. Traitement :**

La thrombose artérielle est la résultante d'événements comprenant l'adhésion, l'activation et finalement l'agrégation plaquettaires initiées par le contact des plaquettes avec les structures sous-endothéliales du vaisseau lésé. L'activation de la coagulation est également un facteur important de par les liens étroits qui existent entre plaquettes activées et génération de thrombine. (360) Le but des agents antithrombotiques est donc d'interférer avec cette cascade d'événements prothrombotiques. Au-delà de leur rôle majeur dans la formation du thrombus artériel, les plaquettes sont également une source importante de protéines inflammatoires ; ces protéines sont des facteurs prépondérants dans la genèse de la maladie athéroscléreuse.

Les agents antiplaquettaires (AAP) ont donc un double effet : prévenir l'occlusion des vaisseaux et inhiber la progression de la maladie athéroscléreuse via la diminution de la production de facteurs plaquettaires pro-athérogéniques.(361)

Les antithrombotiques actuellement sur le marché jouent un rôle primordial dans l'arsenal thérapeutique de la pathologie artérielle. Ces molécules ont leurs avantages, leurs limitations, et ne préviennent que 25% des événements cardiovasculaires. Dans un proche avenir, des inhibiteurs de la fonction plaquettaire plus puissants devraient être disponibles. De nouvelles cibles identifiées grâce à une meilleure compréhension du fonctionnement de la plaquette pourraient être à l'origine de nouveaux antiplaquettaires, de même que la reconnaissance du rôle des plaquettes dans le processus inflammatoire, ainsi que de leurs interactions avec les leucocytes, permet d'espérer la mise au point de nouvelles classes d'antithrombotiques.(362)

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une anticoagulation à visée curative ainsi qu'un traitement étiologique adapté. L'évolution était favorable dans 3 cas, compliquée par l'apparition d'une thrombose de la partie distale de l'artère splénique étendue sur environ 25mm avec un infarctus massif de la rate dans 1 cas (occlusion du tronc cœliaque par hyperhomocystéinémie) (Figure 40) , et indéterminée dans 1 cas.

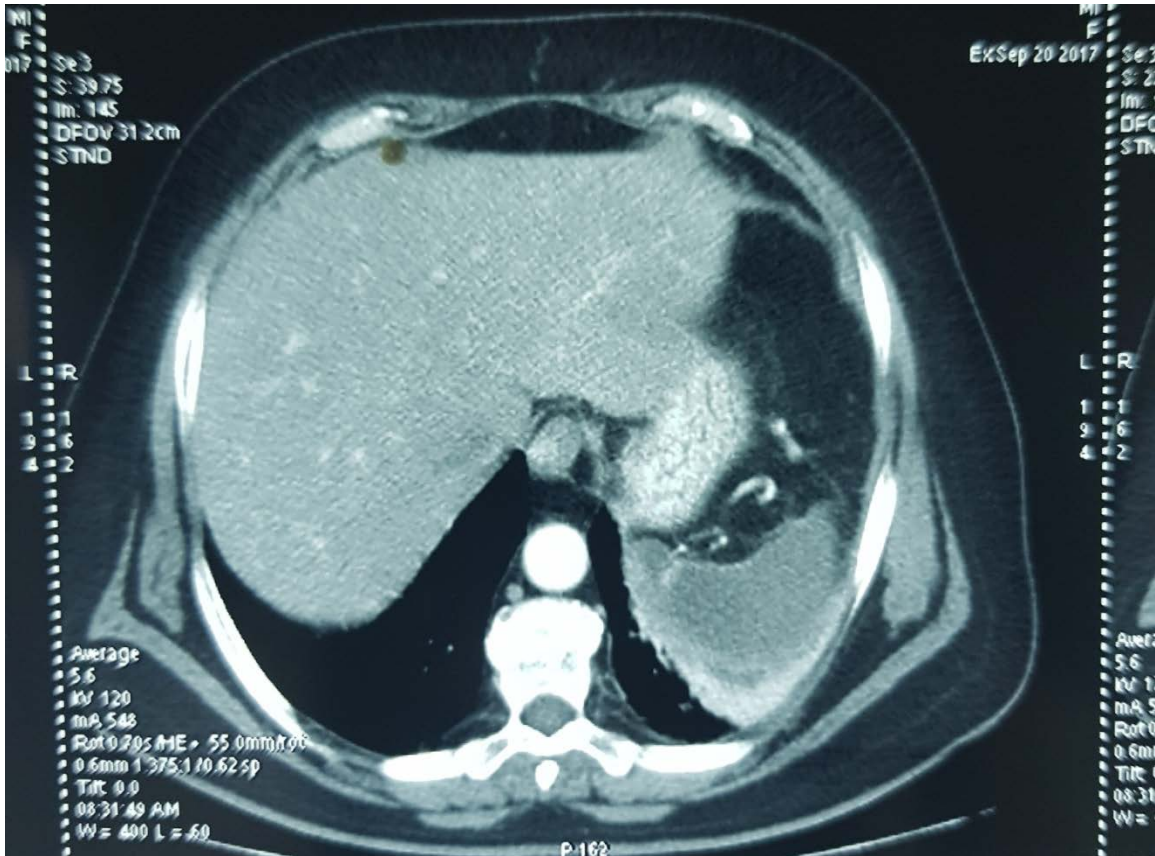


Figure 40 : TDM abdominale en coupe axiale après injection du produit de contraste objectivant un infarctus massif de la rate par occlusion de l'artère splénique

#### 4. Thrombose intra cardiaque (TIC) :

La thrombose intracardiaque, définie par la formation d'un caillot sanguin au niveau d'une ou de plusieurs cavités cardiaques, représente une des facettes de la maladie thromboembolique. Elle est couramment favorisée par des troubles du rythme (fibrillation auriculaire). Néanmoins, d'autres affections systémiques peuvent prédisposer à la formation de TIC. (363)

1 seul patient de notre série avait une thrombose intracardiaque représentant ainsi, 3% de l'ensemble des thromboses.



**Figure 41** : ETO objectivant une tumeur intra auriculaire droite

**a. Manifestations cliniques :**

Une étude menée par Ben Nasser, K et al (363) et al a rapporté que la découverte était échographique dans tous les cas, demandée dans l'enquête d'une fièvre prolongée, altération de l'état général, un accident vasculaire cérébral inexpliqué ou un infarctus splénique.

Dans notre cas, les signes cliniques sont représentés essentiellement par un syndrome fébrile et une altération de l'état général sans autres signes associés.

**b. Etiologies :**

Une étude menée par Ben Nasser, K et al (363) a rapporté que la thrombose était secondaire à une entéropathie exsudative en rapport avec une maladie cœliaque dans 2 cas (à l'origine d'un déficit profond en protéine C et S), à une maladie de Behçet dans un cas, à une polyangéite granulomateuse avec éosinophilie dans un cas et à une néoplasie évolutive et métastasée dans un autre cas.

Une étude menée par Khammar, Z et al (364) a rapporté 3 cas de thrombose intracardiaque au cours de la maladie de Behçet.

Une étude menée par Harmouche, H et al (365) a rapporté le cas d'une association d'un anévrysme de l'artère pulmonaire avec thromboses intracardiaques au cours de la maladie de Behçet.

Une autre étude menée par Solanilla, A et al (366) a rapporté 2 cas de thromboses intracardiaques du ventricule gauche et embolies artérielles multiples chez l'adulte jeune secondaire à une hyperhomocystéinémie.

Une étude menée par Marie I et al (367) a rapporté 2 cas d'un thrombus intracardiaque au cours du SAPL primaire.

Dans notre cas, l'étiologie était un syndrome des antiphospholipides.

L'atteinte cardiaque est rare mais grave au cours du syndrome des antiphospholipides. Elle peut toucher toutes les tuniques du cœur mais l'atteinte valvulaire est de loin la plus fréquente. L'atteinte coronaire fait toute la gravité de cette atteinte spécifique. (368)

La thrombose intracardiaque est rare au cours du SAPL. Elle touche préférentiellement les cavités cardiaques droites (368). Elle ne concernait que 4/1000 (0,4 %) patients de l'Euro-Phospholipid Project. Elle peut être révélée par des embolies systémiques (369). Elle est parfois partiellement calcifiée (370). Le diagnostic échographique est parfois difficile, notamment pour les cavités droites, posant essentiellement un problème diagnostique avec les tumeurs cardiaques (369,371). L'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est alors important, car elle permet de distinguer après injection de gadolinium la masse avec prise de contraste (myxome) du thrombus non rehaussé(372).

L'étude menée par Marie I et al (367) a souligné l'intérêt de rechercher un thrombus intracardiaque au cours du SAPL, et d'autre part, que le diagnostic de SAPL doit être évoqué chez les patients porteurs d'un thrombus intracardiaque sans cardiopathie sous jacente et a insisté sur l'importance du suivi cardiaque, clinique et échographique, chez les patients ayant un SAPL.

**c. Traitement :**

Le traitement des atteintes thrombotiques du SAPL repose sur une anticoagulation efficace. C'est le cas des thromboses intracardiaques survenant au cours du SAPL mais également en cas d'atteinte valvulaire pour prévenir le risque embolique chez les patients ayant déjà eu une atteinte thrombotique ou embolique. Une anticoagulation curative doit également être poursuivie sur le long terme dans les syndromes coronariens, éventuellement associée à une antiagrégation plaquettaire en cas d'association à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (373). Le niveau d'anticoagulation a longtemps été débattu (374,375) mais il est désormais établi que le niveau d'INR à obtenir est entre 2 et 3 (376,377). Un niveau supérieur d'anticoagulation est associé avec des accidents hémorragiques plus fréquents sans bénéfice net sur le risque de récurrence des thromboses. En cas de rechute sous anticoagulation curative, le premier élément à vérifier est l'efficacité de la thérapeutique. En effet, plusieurs études ont montré que l'INR, reflétant indirectement l'observance thérapeutique, était chez ces patients, sub-optimal (378,379). En cas de rechute vraie, malgré une anticoagulation efficace, il faut envisager l'adjonction d'un antiagrégant plaquettaire, voire le changement de la méthode d'anticoagulation (héparines de bas poids moléculaire par exemple).

Le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires est essentiel en cas d'atteinte cardiaque au cours du SAPL et ne doit pas être négligé (380).

Dans notre cas, le patient a bénéficié d'une anticoagulation à visée curative avec un traitement étiologique adapté, l'évolution était favorable sur le plan clinique et échographique sans récurrence après 3 ans de suivi.

# CONCLUSION

Il arrive parfois qu'un caillot, ou thrombus, se forme à l'intérieur d'une veine ou d'une artère, ce qui perturbe la circulation sanguine. Ce phénomène appelé thrombose vasculaire peut être asymptomatique, ou se manifester par des symptômes quelquefois difficiles à percevoir. La complication la plus redoutable est la survenue d'une embolie pulmonaire lorsque'il s'agit d'une thrombose veineuse et le risque d'ischémie en cas d'atteinte artérielle.

Rares mais souvent révélatrices d'affections thrombogènes satellites d'un processus, infectieux, auto-immun ou néoplasique, les thromboses vasculaires d'étiologie ou de localisation inhabituelles représentent aujourd'hui des motifs d'hospitalisation fréquents qui nécessitent une exploration et une prise en charge symptomatique et étiologique adéquate.

Enforcés par l'arrivée récente des AOD sur le marché, les médicaments disponibles offrent des options thérapeutiques adaptées à la pathologie de chaque patient. Cet arsenal pharmacologique soutenu par des techniques d'imagerie efficaces et parfois complété par des traitements interventionnels requiert idéalement la participation active et éclairée du patient.



# RESUMES

## **RESUME**

### **Introduction :**

Une thrombose vasculaire peut être définie comme étant la formation d'un caillot de fibrine ou thrombus dans un vaisseau sanguin : artère ou veine.

Les facteurs de risque exposant à la survenue de thrombose vasculaire sont nombreux et peuvent être classés selon leur caractère constitutionnel ou acquis, transitoire ou permanent.

Cette thrombose est classée d'inhabituelle en raison soit de sa localisation ou du mode révélateur de la pathologie sous jacente.

Les symptômes évocateurs de thrombose sont liés d'une part à l'obstruction du vaisseau, artériel ou veineux, entraînant une gêne à l'écoulement du sang et d'autre part à l'inflammation qui en résulte.

La principale complication en phase aigue est la survenue d'une embolie pulmonaire en cas d'atteinte veineuse et d'infarctissements viscéraux en cas d'atteinte artérielle.

C'est une pathologie multifactorielle dont l'étiologie doit être rechercher afin d'instaurer un traitement étiologique ayant comme objectif, éviter les récives pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital.

### **Objectifs de notre étude :**

Relever les différentes localisations des thromboses vasculaires inhabituelles et soulever les différentes étiologies des thromboses vasculaires inhabituelles afin de discuter nos résultats aux données de la littérature. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients suivi pour thrombose vasculaire au service de

médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès(HMMI) sur une période de 3 ans, allant de janvier 2016 à décembre 2018.

### **Résultats :**

L'âge de nos patients varie entre 19 ans et 85 ans avec un âge moyen de 43 ans et une prédominance de la tranche d'âge de 21 à 40 ans.

Nous relevant une nette prédominance masculine avec une sex-ratio Homme/Femme de 20/13 soit 1,53.

On note que les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les thromboses artérielles et intracardiaque, et les localisations inhabituelles retrouvées sont : membre supérieur, veine cave supérieure, veine cave inférieure, tronc porte, veine cérébrale, veine splénique, veine centrale de la rétine.

Les signes cliniques varient en fonction de la localisation et selon le type de vaisseau atteint/ artériel ou veineux.

L'enquête étiologique a été réalisé chez tous les patients et a révélé principalement : La maladie de Behçet, une hyperhomocystéinémie, syndrome des antiphospholipides primaire ou secondaire au lupus, une Maladie inflammatoire chronique de l'intestin à type de recto colite hémorragique (RCH), mutation du facteur 5 Leiden, une cause néoplasique : leucémie, lymphome de Hodgkin, une thrombocytémie essentielle par mutation Jack 2 et myélome multiple , la maladie d'Horton ,Pose d'un cathéter veineux central , splénectomie avec thrombocytose ,grossesse. La cause restait indéterminée dans quelques cas.

Tous nos patients soit 33 patients (100%) ont reçu une anticoagulation à visée curative à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : Enoxaparine sodique

avec un relais par l'Acénocoumarol ou le Rivaroxaban ceci parallèlement au traitement étiologique (Immunosuppresseur, corticothérapie, Vitamine B12...).

L'évolution était favorable dans 21 cas avec une bonne amélioration clinique et paraclinique : reperméabilisation du vaisseau thrombosé. Par ailleurs, l'évolution était marquée par la persistance de la thrombose malgré l'anticoagulation à visée curative et le traitement étiologique chez 3 patients et l'apparition de complications (extension de la thrombose, survenue d'une nouvelle thrombose à distance de la localisation initiale, survenue d'une embolie pulmonaire) chez 4 autres patients. L'évolution était indéterminée chez 5 de nos patients.

## Summary

### Introduction:

Vascular thrombosis can be caused by the formation of a fibrin clot or thrombus in a blood vessel: artery or vein.

Risk factors for vascular thrombosis are classified according to whether they are constitutional, acquired, transitory or permanent.

This thrombosis is classified as habitat because of its location or its revealing underlying pathology.

The symptoms suggestive of thrombosis are related to obstruction of the vessel, arterial or venous, caused by a flow of blood and a part to the inflammation that results.

The main complication in phase is at the place of pulmonary embolism and venous involvement and visceral infarctions and arterial damage.

It is a multifactorial pathology whose etiology must be sought in order to establish an etiological treatment aimed at preventing recurrences that may be life-threatening.

### Objectives of our study:

Identify the different locations of unusual vascular thrombosis and to raise the different etiologies of unusual vascular thrombosis in order to discuss our results with the data of the literature. This is a retrospective study of patients followed for vascular thrombosis in internal medicine department at the Moulay Ismail Military Hospital (HMMI) over a 3-year period, from January 2016 to December 2018.

**Results:**

The age of our patients ranges from 19 to 85 years old with an average age of 43 and a prevalence of the 21 to 40 age group.

We note a clear male predominance with a male / female sex ratio of 20/13 or 1.53.

It is noted that venous thrombosis are more frequent than arterial and intracardiac thrombosis, and the unusual localizations found are: upper limb, superior vena cava, inferior vena cava, portal trunk, cerebral vein, splenic vein, central vein of the retina.

The clinical signs vary depending on the location and the type of vessel affected / arterial or venous.

The etiological investigation was carried out in all patients and revealed mainly: Behçet's disease, a hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome primary or secondary to lupus, a chronic inflammatory bowel disease type of recto-colitis hemorrhagic (RCH) , Leiden factor 5 mutation, a neoplastic cause: leukemia, Hodgkin lymphoma, essential thrombocythaemia by Jack 2 mutation and multiple myeloma, Horton's disease, central venous catheterization, splenectomy with thrombocytosis, pregnancy. The cause remained indeterminate in some cases.

All of our patients, (33 patients) (100%), received anticoagulation for basic molecular weight (LMWH): Enoxaparin sodium with a relay with Acenocoumarol or Rivaroxaban in parallel with etiological treatment (Immunosuppressant, corticosteroid, Vitamin B12 ... ).

The evolution was favorable in 21 cases with a good clinical and paraclinical improvement: reopening the thrombosed vessel. In addition, it was marked by the persistence of thrombosis despite curative anticoagulation and the etiological treatment in 3 patients and the appearance of complications (extension of thrombosis, occurrence of new thrombosis at a distance from the initial location , occurrence of pulmonary embolism) in 4 other patients. The evolution was indeterminate in 5 of our patients.

## ملخص

### مقدمة

يمكن تعريف تجلط الأوعية الدموية على أنه تكوين جلطة الفيبرين أو الجلطة في الأوعية الدموية: الشريان أو الوريد. عوامل الخطر لحدوث تجلط الأوعية الدموية عديدة ويمكن تصنيفها وفقاً لطابعها الدستوري أو المكتسب أو المؤقت أو الدائم. يتم تصنيف هذا التجلط على أنه غير عادي بسبب موقعه أو وضع الكشف عن علم الأمراض الأساسي. ترتبط الأعراض التي توحى بتخثر الدم من ناحية بعرقلة الوعاء الدموي أو الشرياني أو الوريدي ، مما يسبب عدم ارتياح لتدفق الدم ومن ناحية أخرى الالتهاب الناجم عن ذلك. المضاعفات الرئيسية في المرحلة الحادة هي حدوث الانسداد الرئوي في حالة تورط وريدي واحتشاءات حشوية في حالة تلف الشرايين. إنه علم أمراض متعدد العوامل يجب البحث عن مسبباته من أجل إنشاء علاج مسببات يهدف إلى تجنب التكرار الذي يمكن أن يهدد الحياة في بعض الأحيان.

### الهدف:

تحديد المواقع المختلفة للتخثر الوعائي غير المعتاد ورفع مسببات مختلفة للتخثر الوعائي غير العادي من أجل مناقشة نتائجنا مع بيانات الأدبيات. هذه دراسة بأثر رجعي للمرضى الذين اتبعوا لتخثر الأوعية الدموية في قسم الطب الباطني في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري مكناس (IMMH) على مدى فترة 3 سنوات ، من يناير 2016 إلى ديسمبر 2018.

### النتائج

يتراوح عمر مرضانا من 19 إلى 85 عاماً بمتوسط 43 عاماً وانتشار الفئة العمرية 21 إلى 40 عاماً. نلاحظ وجود غلبة واضحة للذكور مع نسبة الذكور إلى الإناث من 13/20 أو 1.53. تجدر الإشارة إلى أن الجلطات الوريدية أكثر تواتراً من الجلطات الشريانية وداخل القلب ، والأماكن غير المعتادة هي: الطرف العلوي ، الوريد الأجوف العلوي ، الوريد الأجوف السفلي ، جذع البوابة ، الوريد الدماغي ، الوريد المركزي ، الوريد المركزي للشبكية. تختلف العلامات السريرية حسب الموقع ونوع الوعاء المصاب / الشرياني أو الوريدي.



تم إجراء التحقيق المسبب للمرض في جميع المرضى وكشف بشكل رئيسي: مرض بهجت ، فرط الهوموستئين في الدم ، متلازمة مضادات الفوسفوليبيد الأولية أو الثانوية للذئبة ، مرض التهاب الأمعاء المزمن من نزيف التهاب القولون المستقيمي (HCR) ، طفرة ليدن عامل 5 ، الأورام: سرطان الدم ، سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين ، نقص صفيحات الدم الأساسية عن طريق طفرة جاك 2 والورم النخاعي المتعدد ، مرض هورتون ، قسرة وريدية مركزية ، استئصال الطحال مع تخثر الدم ، الحمل. ظل السبب غير محدد في بعض الحالات.

تلقى جميع مرضانا ، أي 33 مريضاً (100%) من مضادات التخثر التي تعتمد على الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي (HWML): الصوديوم nirapaxone مع تتابع loramuoconecA أو nabaxoraviR ، بالتوازي مع العلاج المسبب للمرض (العلاج بالكورتيكوستيرويد وفيتامين 12B ...).

كان التطور إيجابياً في 21 حالة مع تحسن سريري: إلغاء الوعاء الخثرى. بالإضافة إلى ذلك ، تميز التطور باستمرار تخثر الدم على الرغم من منع تخثر الدم العلاجي والعلاج المسبب للمرض في 3 حالات وظهور مضاعفات (امتداد تجلط الدم ، حدوث تخثر جديد على مسافة من التوطن الأولي ، حدوث الانسداد الرئوي) في 4 حالات. كان التطور غير محدد في 5 حالات.

# REFERENCES

# BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2014;40:724–35.
- (2) Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horvath–Puho E, Sorensen HT. 30–year mortality after venous thromboembolism: a population–based cohort study. *Circulation* 2014;130:829–36.
- (3) Hamzaoui, N., Ouadahi, N., Hakem, D., Zemmour, D., Ibrir, M., Boucelma, M., & Berrah, A. *Thromboses vasculaires de siège atypique : revue de 20 observations. Journal Des Maladies Vasculaires, 2009 ; 34(2), 142.*
- (4) D. Delsart, G. Girard, N. Moulin, K. Rivron–Guillot, H. Décousus. Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. *Médecine d’Urgences* 2007:1–14 [Article 25–190–A–10].
- (5) F. Mahhou Sennouni, H. Robert–Ebadi, M. Righini. Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. *EMC – Cardiologie* 2015;10(1):1–9 [Article 11–730–A–10].
- (6) Dr JP Cambus. *PHYSIOLOGIE DE L’HEMOSTASE .Module Cardiovasculaire PCEM II Ranguel* 2002
- (7) Schved JF. Maladies hémorragiques constitutionnelles. *Revue du Praticien* 2015 ; 5 : 613 – 617
- (8) Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante. In: *Hématologie . Société Française d’Hématologie. N Ifrah et JY Cahn cordonnateurs. Ed Elsevier Masson, Paris 2014: p221 –231*
- (9) Schved JF *Hémophilie: physiopathologie et bases moléculaires. Encyclopédie Médico–chirurgicale. Ed. Elsevier Masson SAS, Paris 2008: Hématologie, 13–021– B10: p1 – 14*
- (10) Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev* 2011; 91:327–87.
- (11) Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 756–764.

- (12) Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14: 427–437.
- (13) Mannucci PM, Franchini M . Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost* 2015; 114: 885–889.
- (14) Kazmi RS, Boyce S, Lwaleed BA. Homeostasis of Hemostasis: The Role of Endothelium. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 549–555.
- (15) de Groot PG, Urbanus RT. Antiphospholipid Syndrome–Not a Non inflammatory Disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 607–14.
- (16) ELALAMY I. Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses. *Angéologie*. 2002; 19–2095, 8 p.
- (17) Boccalon C, Leger P, Barcat D, Guilloux J, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *EMC. Cardiologie*. 11– 730–A–10 (2004); 11p.
- (18) Oger E, Lacut K, Scarabin P.Y. Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. *Annales de cardiologie et d'angéologie* V51, N3, 2002; 124–128.
- (19) Elias A, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs. *EMC. Angéologie*. 19–2030 (2000); 14p.
- (20) Trillot N, Susen S, Jude B. Traitement substitutif de la ménopause et risque thrombotique veineux. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 32 (2004) 725–728.
- (21) Société française d'anesthésie et de réanimation. *Pratique Clinique : Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 24 (2005) 952–976.
- (22) Pottier P, Planchon B, Pistorius M.A, Grolleau J.Y. Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne. *La revue de médecine interne* 23 (2002) 910–918.
- (23) Goubaux B, Bruder N, Raucoules M. Prise en charge périopératoire du patient obèse. *Anesthésie Réanimation*. 36–650–C–10(2004).
- (24) Alhenc–Gelas M, Aiach M. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. *Hématologie*, 13–022–B–60, 2007.

- (25) BUCHMULLER-CORDIER A, JUILLARD-DELSART D, DECOUSUS H, VIALON A, TARDY B. Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. EMC. Urgences, 24-038-B-10(2000), 9p
- (26) Thromboses veineuses profondes ; signes cliniques et diagnostics différentiels. *Phlebologie* : 1996, 49(2), 147-152.
- (27) D. LAUQUE, H JUCHET, Thromboses veineuses de localisation inhabituelle, Urgences 2007 fondé par la SAMU de France. 2007. p481-7
- (28) Zuber M, Meder JF. Thromboses des veines et des sinus cérébraux. *Rev Prat* 2006 ; 56 : 829-37.
- (29) Crassard I, Bousser MG. Thromboses veineuses cérébrales. *Rev Med Interne* 2006 ; 27 : 117-24.
- (30) Ludwig J, Hashimoto E, McGill D, Heerden Jv. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990;65:51-5
- (31) Franchis D. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015.
- (32) Sarwa Darwish Murad M, PhD; Aurelie Plessier, MD; Manuel Hernandez-Guerra, MD; Federica Fabris, MD; Chundamannil E. Eapen, MD; Matthias J. Bahr MJT, MD; Isabelle Morard, MD; Luc Lasser, MD; Joerg Heller, MD; Antoine Hadengue, MD; Philippe Langlet MHM, MD, PhD; Massimo Primignani, MD; Elwyn Elias, MD, BSc, FRCP; Frank W. Leebeek, MD, PhD; Frits R. Rosendaal M, PhD; Juan-Carlos Garcia-Pagan, MD, PhD; Dominique C. Valla, MD, PhD; and Harry L.A. Janssen, MD, PhD, for, Liver)\* E-VEVFVDot. Etiology, Management, and Outcome of the Budd-Chiari Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 2009;151:167-175.
- (33) Susana Seijo AP, 2 Jildou Hoekstra, 3 Alessandra Dell'Era, 4 Dalvinder Mandair, 5 Kinan Rifai, 6 Jonel Trebicka IM, 8 Luc Lasser, 9 Juan G. Abraldes, 1 Sarwa Darwish Murad, 3 Joerg Heller, 7, Antoine Hadengue MP, 10 Elwyn Elias, 5 Harry L.A. Janssen, 3 Dominique C. Valla, 2, Liver aJ-CG-PftENFVDot. Good Long-Term Outcome of Budd-Chiari Syndrome With a Step-wise Management. *HEPATOLOGY* 2013;57:1962-8.

- (34) Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S, Guillin MC, Casadevall N, Briere J, Erlinger S, et al. Factor V Leiden related Budd–Chiari syndrome. *Gut* 2001;48:264–8.
- (35) Langlet P, Escolano S, Valla D, Coste–Zeitoun D, Denie C, Mallet A, Levy VG, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd–Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003;39:496–501.
- (36) Deniè C, Zeitoun G, Azar N, El Younsi M, Hadengue A, Boudet MJ, Hay JM, et al. Acute Budd–Chiari syndrome: spontaneously reversible exacerbation of hepatocellular necrosis but bad long term prognosis. *Hepatology* 1995;22:253A.
- (37) Dilawari JB, Bamberg P, Chawla Y, Kaur U, Bhusnurmath SR, Malhotra HS, Sood GK, et al. Hepatic outflow obstruction (Budd–Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:21–36.
- (38) Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, van Hoek B, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd–Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500–508.
- (39) Plessier A, Sibert A, Consigny Y, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd–Chiari syndrome. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1308–16.
- (40) Condat B, Valla D. Thrombose de la veine portale. *Presse Med* 2003 ; 32 : 1460–5.
- (41) Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 ; 31 : 587–91.
- (42) Vibert E, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Cavernome portal: diagnostic, étiologies et conséquences. *Ann Chir* 2002 ; 127 : 745–50.
- (43) DeLeve LD, Valla DC, Garcia–Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009 May; 49(5):1729–64.
- (44) Grendell JH, Ockner RK. Mesenteric venous thrombosis. *Gastroenterology*. 1982 Feb; 82(2):358–72.

- (45) Plessier A : thromboses veineuses splanchniques. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2009 Mar; 21(3):140–150.
- (46) Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal ormesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466–470.
- (47) Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am*. 1997 Apr; 77(2):327–38.
- (48) Kumar S, Kamath PS. Acute superior mesenteric venous thrombosis: one disease or two? *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun; 98(6):1299–304.
- (49) Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis--new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jan 1; 21(1):1– 9.
- (50) Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, Jafri W, Kumar A, Kudo M, Lesmana LA, Sharma BC, Shiha G, Janaka de Silva H; Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006; 26:512–519.
- (51) Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis*. 2010 Mar; 42(3):163–70.
- (52) Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120(2): 490–7
- (53) Simons GR, Piwnica-Worms DR, Goldhaber SZ. Ovarian vein thrombosis. *Am Heart J* 1993 ; 126 : 641–7.
- (54) James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 216–9.
- (55) Stover MD, Morgan SJ, Bosse MJ, et al. Prospective comparison of contrast-enhanced computed tomography versus magnetic resonance venography in the detection of occult deep pelvic vein thrombosis in patients with pelvic and acetabular fractures. *J Orthop Trauma* 2002 ; 16 : 613–21.
- (56) Horattas MC, Whright DJ, Fenton AH, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity: report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988 ; 104 : 561–7.

- (57) Marinella MA, Kathula SK, Markert RJ. Spectrum of upper-extremity deep venous thrombosis in a community teaching hospital. *Heart Lung* 2000 ; 29 : 113–7.
- (58) Hendler MF, Meschengieser SS, Blanco AN, Alberto MF, Salviu MJ, Gennari L, et al. Primary upper-extremity deep vein thrombosis: high prevalence of thrombophilic defects. *Am J Hematol* 2004 ; 76 : 330–7.
- (59) Hingorani A, Ascher E, Markevich N, et al. Risk factors for mortality in patients with upper extremity and internal jugular deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2005 ; 41 : 476–8.
- (60) Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep venous thrombosis: risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 57–62.
- (61) Elman EE, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review. *Thromb Res* 2006 ; 117 : 609–14
- (62) V. Biousse, Occlusion de l'artère centrale de la rétine et de ses branches. *Correspondance en neurologie vasculaire*–n°4–janvier–février–mars 2002.
- (63) LEBER, T. Die Zirkulationstörungen der Netzhaut und ihre Folgen. In: Graefe–Saemisch Handbuch der Augenheilkunde, 2. Auflage, VII, 143–482. Leipzig: Engelmann (1915).
- (64) H. FALTOT, La fermeture artérielle radiale : état de l'art, *CATH'LAB REVUE DE CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE* n° 35, octobre 2016.
- (65) F. Becker, Artériopathies du membre supérieur, *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 31999
- (66) Barrier JH, Chevalet P, Liozon F. Maladie de Horton in : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC (eds). *Maladies et syndromes systémiques*, 4e édition. Paris Flammarion Médecine–Sciences, 2000 : 659–684
- (67) Gonzalez–Gay MA, Barros S, Lopez–Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis : Disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medecine* 2005;84: 269–76.
- (68) S. Petitpierre P.–A. Bart A. Leimgruber J. Prior F. Spertini, Les artérites des grands vaisseaux : maladie de Horton et maladie de Takayasu, *Rev Med Suisse* 2007; volume 3.32254



- (69) Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism : An update. QJM 1997 ; 90 : 437-42.
- (70) A. Perrier, D-Dimères et maladie thromboembolique veineuse, Rev Med Suisse 2000; volume -4. 20780
- (71) Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999 ; 353 : 190-5.
- (72) Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. Eur Respir J 1999 ; 13 : 1365-70.
- (73) Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on performances of common diagnostic tests in suspected pulmonary embolism. Am J Med 2000, in press.
- (74)G. Jourdi, L. Calmette, E. de Maistre, M.-F. Hurtaud, V. Siguret, I. Gouin-Thibault, Groupe français d'étude de l'hémostase et la thrombose (GFHT). Temps de Quick (taux de prothrombine), INR. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2017;12(3):1-7 [Article 1-1167].
- (75)Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35:3033-3069, 3069a-3069k.
- (76)Tomislav Petrovic, Frédéric Lapostolle. Echographie veineuse des membres inférieurs. Echographie d'urgence. Paris: Arnette; p. 139-46.
- (77)ELIAS A, Detection par ultrasons des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, EMC, Angéiologie, 19-1060, 1997, 2 p.
- (78)ELIAS E, exploration par ultrasons des veines des membres inférieurs, EMC-Radiologie 2 (2005) 571-586.
- (79)GRENIER N, DOUWS C, FREYBURGER G, BASSEAU F et al, Quand et comment réaliser une imagerie des veines des membres ?, J Radiol 2004 ; 85 :886-898.
- (80)DEKLUNDER G, DAUZAT M, BOIVIN V, SEDERI I, exploration des vaisseaux du membre supérieur. Doppler et échotomographie, EMC-Radiologie 1 (2004)632-646.

- (81)MERMENOD T, DE MOERLOOSE P, diagnostic de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs : performances des tests diagnostiques, Annales de cardiologie et d'angiologie 51(2002) 135-138.
- (82)Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997;350:1795-8
- (83)Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2003 Sep 25;349(13):1227-35.
- (84)Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires,Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire Item 224, 2012.
- (85)Kahn SR et al. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. Thromb Haemost 1999; 81: 353.
- (86)Toll DB et al. A new diagnostic rule for deep vein thrombosis: safety and efficiency in clinically relevant subgroups. Fam Pract. 2008; 25: 3.
- (87)van der Velde EF et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. Ann Fam Med 2011;9: 31.
- (88)Helia Robert-Ebadi, François Becker, Marc Righini, Thrombose veineuse profonde du membre supérieur : une forme particulière de maladie thromboembolique veineuse, Rev Med Suisse 2015; volume 11. 342-347
- (89)Gagne P et al. Réalisation d'un score clinique de prédiction de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs spécifique à la médecine générale. Presse Méd 2009; 38: 525.
- (90)Maufus M et al. Validation d'un score de probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs spécifique à la médecine générale. J Mal Vasc 2012; 37: 9.
- (91)Kleinjan A et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, D-dimer testing and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis. Ann Int Med 2014; 160: 451.
- (92)SCHVED J.F, Définition de la thrombophilie, Ann.Med.Interne, 2003, 154, n°5/6, pp.279-282.

- (93)EMMERICH J, AIACH M, Facteurs génétiques de risque de thrombose, Annales de cardiologie et de'Angeiologie 51 (2002) 129–134.
- (94) QUERE I, EMMERICH J, Les nouvelles causes de thrombophilie constitutionnelle, Rev méd interne 1997 ;18(Supp 6) :626s–35s.
- (95)Bertina R. Molecular risk factors for thrombosis. Thromb Haemost 1999 ; 82 : 601–9.
- (96) Lane D, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia : Part 1. Thromb Haemost 1996 ; 76 : 651–62.
- (97) Lane D, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia : Part 2. Thromb Haemost 1996 ; 76 : 824–34.
- (98) Bucciarelli P, Rosendaal F, Tripodi A, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1999 ; 19 : 1026–33.
- (99) de Moerloose P, Mannucci P, Bounameaux H. Screening tests for thrombophilic patients : Which test, for which patient, by whom, when and why ? Sem Thromb Haemost 1998 ; 24 : 321–7.
- (100) Huisman MV, Rosendaal FR. Thrombophilia. Curr Opin Hematol 1999 ; 6 : 291–7.
- (101)de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, et al. Superficial vein thrombosis of lower limbs : Influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. Thromb Haemost 1998 ; 80 : 239–41.
- (102)Seligsohn U, Zivelin A. Thrombophilia as a multigenic disorder. Thromb Haemost 1997 ; 8 : 297–301.
- (103)De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. N Engl J Med 1999 ; 341 : 801–6.
- (104)QUERE I. et al, Homocystéinémie, 5, 10–méthylenetetrahydrofolate réductase et thrombose veineuse profonde. Enquete aupres de 120 patients en médecine interne, Rev Méd Interne 1998 ;19 :29–33.
- (105)ZNAZEN R, S.GUERMAZI, M.KAROUI, Association de deux facteurs de risque thrombotique : facteur 5 Leiden et hyperhomocystéinémie, A propos d'un cas. Pathologie Biologie (2006) ARTICLE IN PRESS.

- (106) BERRUT G, GHALI A, TERNISIEN C, GALLOIS I, ROY P.M et al, La mutation C677T du gene de la 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase est associée aux thromboses veineuses idiopathiques, La revue de médecine interne 24(2003) 569-576.
- (107) Poort RS, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' - untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996 ; 88 : 3698-703.
- (108) Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1793-7.
- (109) BENJABER K, CONSTANS J, COUGNARD A, SALMI L.R, Elévation du facteur 8c coagulant et risque de thrombose veineuse : analyse critique des études cas-témoins, La revue de médecine interne 24(2003)366-371.
- (110) BARCAT D, BUREAU C, BERNARDE J, déficit familial en facteur 12 isolé découvert devant une thrombose veineuse profonde du membre supérieur. Rev Méd Interne 2001,22 :200-2.
- (111) MAGY N, La protéine Z : un nouvel élément du bilan de thrombophilie ?, La revue de médecine interne 26(2005)891-893.
- (112) HACHULA E, PIETTE A.M, HATRON P.Y, BLETRY O, Aspirine et syndrome des antiphospholipides, Rev Méd Interne 2000 ; 21 suppl 1 :83-8.
- (113) TAPON-BRETAUDIÈRE J, Bilan biologique de la maladie thromboembolique veineuse, Transfus Clin Biol 2000 ; 7 :549-52
- (114) GODEAU B, Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques, Réanimation 15 (2006) 245-252.
- (115) LEVESQUE H, BELIZNA, MICHEL P, PFISTER C, Traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients souffrant de cancers, La revue de médecine interne 25 (2004) 906-914.
- (116) LANNOY J, Prévention de la récurrence thromboembolique chez le patient cancéreux, Minerva avril 2005, volume 4, numéro 4.
- (117) PAVIC M, DEBOURDEAU P, ALLETTI M, FARGE-BANCEL D, ROUSSET H, Maladie veineuse thromboembolique et cancer, La revue de médecine interne 27(2006) 313-322.

- (118) Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, Binda T, Varet B, Rueff B, Benhamou JP. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1988 Apr; 94(4):1063–1069.
- (119) Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, Guilmin F, Kiladjian JJ, Plessier A, Denninger MH, Casadevall N, Valla D, Brière JB. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 129: 553–560.
- (120) De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Chiusolo P, Sica S, Leone G. High prevalence of the JAK2 V617F mutation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2007 Mar; 45(3): 831–214.
- (121) Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis. A report on 241 cases. *Blood* 2008; 111: 4022–4029.
- (122) De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, Sica S, Leone G. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost*. 2007. Apr; 5(4): 708–14.
- (123) Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007 Jan; 5(1): 55–61.
- (124) Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology*. 2006; 44: 1528–1534.
- (125) Z.Tazi-Mezalek, H.Alaoui-Bennasser, M.Maamar, H.Harmouche, M.Adnaoui, Thrombose et infection à VIH, doi.org/10.1016/j.jmv.2014.07.094
- (126) R.Lecomte, M.Artifoni, C.Biron, D.Boutouille, M.Michel, P.Pottier, M.Hamidou, J.Connault, Thromboses et infections à cytomégalovirus, doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.213.

- (127) LE ROUX, SEVE P, GOMARD E, BOIBIEUX A, BEZIAT C. et al, Un variant du syndrome de Lemierre : abcès hépatiques et thrombose veineuse sus-hépatique secondaire à une sépticémie à *Fusobacterium nucleatum*, La revue de médecine interne 27(2006) 482-486.
- (128) LEVESQUE H, Risque thrombotique des entéropathies inflammatoires, STV. Volume 11, Numéro 1, 58-9, janvier 1999, correspondance.
- (129) Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. Arch Intern Med 1936;58:17-31.
- (130) Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AA et al. Pathogenesis of Crohn's disease : multifocal gastrointestinal infarction. Lancet 1989;2:1057-62.
- (131) Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, Sawyerr AM, More L, Sim R et al. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. Gastroenterology 1991;100:1279-87.
- (132) Lewin J, Dhillon AP, Sim R, Mazure G, Pounder RE, Wakefield AJ. Persistent measles virus infection of the intestine : confirmation by immunogold electron microscopy. Gut 1995;36:564-9.
- (133) Fenney M, Clegg A, Winwood P, Snook Y. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. Lancet 1997;350:764-6.
- (134) Dupas JL, Brazier F, Yzet T, Roussel B, Duchman JC, Iglicki F. Treatment of active Crohn's disease with heparin (abstract). Gastroenterology 1996;110 : A 900.
- (135) Panes J, Esteve M, Cabre E, Hinojosa J, Andreu M, Sans M et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2000;119:903-8.
- (136) Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J et al. Association of NOD 2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001;411:599-603.
- (137) Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R et al. A frameshift mutation in NOD 2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001;411:603-6

- (138)Inohara N, Ogura Y, Chen FF, Muto A, Nuñez G. Human NOD 1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides. *J Biol Chem* 2001;276:2551–4.
- (139)Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factor in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:733–7.
- (140)Oldenburg B, Fijnheer R, Van der Griend R, Van Berge–Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease : a risk factor for thromboembolic complications ? *Am J Gastroenterol* 2000;95:2825–30.
- (141)Nahon S, Marteau P, Matuchansky C. Maladie de Crohn et vaisseaux. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:175–87.
- (142)Maire F, Beaugerie L, Cohen M, Deschamps A, Cosnes J, Chapeau J et al. Facteurs d'hyperhomocystéinémie au cours de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:745–8.
- (143)Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease. An intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093–9.
- (144) Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E, Dundar S, Uzunalimoglu B, Kayhan B, Telatar H, Gurakar A, Van Thiel DH. Cavernous transformation of the portal vein: a common manifestation of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol*. 1995 Sep; 90(9): 1476–9.
- (145) Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, Yamashita K, Arai H, Miura Y. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol* 1999; 101(3): 149– 52.
- (146)Ph. de Moerloose et H. Bounameaux, Etiologie de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire : indications au bilan d'hémostase, *Rev Med Suisse* 2000; volume -4. 20274
- (147)HACHULLAE, Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs, *Phlébologie* : 2001, 54 (1), 73–78.
- (148)DEVULDER B. Médecine vasculaire. In: NINET J.editor, Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs,Masson 1998, p 241–258.
- (149)LAURIAN C., SANCHEZ R. Syndrome du défiléthoraco-brachial, EMC. Cœur-Vaisseaux, 11500 k, 12–1990, 15 p

- (150) RAMELETA., MONTIM. Phlébologie, Thrombophlébite superficielle, Collection Abrégés de Médecine. 4<sup>e</sup> édition. 1999, p 201–205.
- (151) BLATTLER W,  
Laphlébite superficielle, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaires sont des manifestations d'une même maladie, Phlébologie : 1996, 49 (1), 63–68.
- (152) Chtourou, L., Kallel, R., Abidi, I., Fourati, H., Gdoura, H., Boudabous, M., ... Tahri, N. (2018). *Profil clinique et évolutif de la thrombose du système porte en fonction de l'atteinte hépatique : étude descriptive comparative à propos de 70 cas. La Revue de Médecine Interne, 39, A120.* doi:10.1016/j.revmed.2018.03.027
- (153) European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol 2016;64:179–202.
- (154) Plessier A, Darwish–Murad S, Hernandez–Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow–up study. Hepatology 2010;51:210–8.
- (155) Alhenc–Gelas M, Darnige L. Thrombophilie : exploration biologique. EMC – Biologie médicale 2017;12(1):1–10 [Article 90–20–0220–A].
- (156) H. Robert–Ebadi F. Boehlen P. de Moerloose, Thrombophilies héréditaires : rôle dans la pathologie artérielle, Rev Med Suisse 2007; volume 3. 31991.
- (157) Durant, C., Ternisien, C., Connault, J., Saint–Jean, M., & Planchon, B. (2011). Déficit homozygote en antithrombine de type II HBS (99Leu–Phe) : une cause rare de thromboses artérielles récidivantes. La Revue de Médecine Interne, 32(3), e29–e31. doi:10.1016/j.revmed.2009.08.023.
- (158) Chowdhury V, Lane DA, Mille B, Auburger K, Gandenberger–Bachem S, Pabinger I, et al. Homozygous antithrombin deficiency: report of two new cases (99 Leu to Phe) associated with arterial and venous thrombosis. Thromb Haemost 1994;72:198–202.
- (159) Aronson DC, Ruys Th, van Bockel JH, Briët E, Brommer EJ, Gevers Leuven JA, et al. A prospective survey of risk factors in young adults with arterial occlusive disease. Eur J Vasc Surg 1989;3:22–32.



- (160) Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, Brace L, Sawchuk AP, Mulder SG, Anderson CP, et al. Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *J Vasc Surg* 1989;9:334-41.
- (161) Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, Van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation* 2008;118:1659-67.
- (162) Emmerich J. Thrombophilies rares. *Rev Med Interne* 2008;29:482-5.
- (163) Raybaud, G., Lambert, M., Douillard, C., Dessein, A. F., Morell-Dubois, S., Guillou, M., ... Hatron, P.-Y. (2016). *Thrombose artérielle aiguë dans un contexte d'hyperhomocystéinémie : à propos d'un cas et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne, 37(12), 849-853.* doi:10.1016/j.revmed.2016.10.003
- (164) Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:872-84.
- (165) Galanaud, J.-P., Quéré, I., & Wahl, D. (2016). *Hyperhomocystéinémie et thromboses artérielles. Maladies Artérielles, 505-507.* doi:10.1016/b978-2-294-74970-4.00073-7.
- (166) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasmahomocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
- (167) Di Minno MND, Tremoli E, Coppola A, Lupoli R, Di Minno G. Homocysteine and arterial thrombosis: challenge and opportunity. *Thromb Haemost* 2010;103:942-61.
- (168) Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P, Sene D, Delluc A, Cacoub P. Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med* 2009;122:1128-35.
- (169) Saadoun D, Musset L, Cacoub P. Les cryofibrinogénémies. *Rev Med Interne* 2011;32(5):287-91.
- (170) Amdo TD, Welker JA. An approach to the diagnosis and treatment of cryofibrinogenemia. *Am J Med* 2004;116:332-7.

- (171) Belizna CC, Tron F, Joly P, Godin M, Hamidou M, Lévesque H. Outcome of essential cryofibrinogenaemia in a series of 61 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:205-7.
- (172) Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985;16:90-5.
- (173) Hamza M. Large artery involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1987;14:554-9.
- (174) Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Blétry O, Vitoux JM, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22:2103-13.
- (175) Iscan ZH, Vural KM, Bayazit M. Compelling nature of arterial manifestations in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2005;41:53-8.
- (176) Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82: 60-76.
- (177) Koc, Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
- (178) Hamza MO, Louzir B, Hamza M. Arterial manifestation of Behçet's disease. *Tunis Med* 1990;68:339-43.
- (179) Hamza M. Maladie de Behçet. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Maladies et syndromes systémiques*. 4th ed. Paris: Flammarion MédecineSciences; 2000. p. 883-924.
- (180) Wechsler B, Lê Thi Huong Du LT, de Gennes C, Blétry O, Piette JC, Mathieu A, et al. Arterial manifestations of Behçet's disease. 12 cases. *Rev Med Interne* 1989;10:303-11.
- (181) Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet Disease. *Chest* 2005;127:2243-53.
- (182) Cooper AM, Naughton MN, Williams BD. Chronic arterial occlusion associated with Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:170-2.
- (183) Reuben A, Russell JR, Lovell D. Behçet's syndrome with colonic involvement and arterial thrombosis. *J Roy Soc Med* 1980;73:520-4.

- (184) Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Ben Ahmed M, Abdelhak S. Neurologic manifestations of Behcet's disease: analysis of a series of 27 patients. *Rev Med Interne* 2002;23:592-606.
- (185) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122(Pt 11):2171-82.
- (186) McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991;49:193-280.
- (187) Gruber HE, Weisman MH. Aortic thrombosis during sigmoidoscopy in Behçet's syndrome. *Arch Intern Med* 1983;143:343-5.
- (188) Kingston M, Ratcliffe JR, Alltree M, Merendino KA. Aneurysm after arterial puncture in Behçet's disease. *Br Med J* 1979;1:1766-7.
- (189) Özorun K, Düzgün N, Gürler A, Yutkak H, Tokgöz G. Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1995;24: 376-82.
- (190) Ural AU. Increased plasma endothelin-1 levels in active Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1997;16:59-61.
- (191) Hull RG, Harris EN, Gharavi AE, Tincani A, Asherson RA, Valesini G, et al. Anti-cardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:746-8.
- (192) Hamza M, Meyer O. Anticorps anti-cardiolipides dans la maladie de Behçet. *Presse Med* 1986;15:1281.
- (193) Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
- (194) Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:633-42, viii.
- (195) Mok MY, Chan EY, Fong DY, Leung KF, Wong WS, Lau CS. Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2005;32:622-8.

- (196) Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–27.
- (197) Francès C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000;15:139–43.
- (198) Bili A, Moss AJ, Francis CW, Zareba W, Watelet LF, Sanz I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. Thrombotic Factors, and Recurrent Coronary Events Investigators. *Circulation* 2000;102:1258–63.
- (199) D. Tsetis Endovascular treatment of complications of femoral arterial access. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 (33)
- (200) Fatima Mahhou-Sennouni, Helia Robert-Ebadi, Marc Righini, Frédéric Glauser, Les complications des accès artériels fémoraux percutanés et leurs prises en charge, *Rev Med Suisse* 2016; volume 12. 2122–2125.
- (201) JB Nicolas, Vasculites et thrombose, Namur thrombosis and hemostasis center.
- (202) Bernhard STEIN, Thrombose artérielle aiguë des membres inférieures, *anesthesie-esch.lu*, 2005.
- (203) EMMERICH J. Thromboses veineuses profondes des membres inférieurs : Etiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *La Revue de Praticien*, 1999, 49, 901–907.
- (204) Campus cerimes, Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique, Item 175, 2010–2011
- (205) Afssaps, Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire – Octobre 2011.
- (206) Delorme S. Accidents des traitements anticoagulants oraux. *EMC – Médecine d'urgence* 2015;10(4):1–10 [Article 25–190–B–10].
- (207) HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc* 2008;33:202–13.

- (208) Pautas E, Monti A, Breining A. Pharmacologie clinique comparée des anticoagulants oraux : AVK et nouveaux anticoagulants. EMC – Traité de Médecine Akos 2014;9(4):1–5 [Article 4–0210].
- (209) Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. Blood 2010;115:15–20.
- (210) Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. Pharmacol Ther 2011;130:46–58.
- (211) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013;15:625–51.
- (212) Ageno W, Gallus AS, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy. Chest 2012;141:44S–88S.
- (213) Jungbauer L, Dobias C, Stöllberger C, Weidinger F. The frequency of prescription of P-glycoprotein affecting drugs in atrial fibrillation. J Thromb Haemost 2010;8:2069–70.
- (214) Suresh Vedantham, MD, Akhilesh K. Sista, MD, Seth J. Klein, MD, Lina Nayak, MD, Mahmood K. Razavi, MD, Sanjeeva P. Kalva, MD, Wael E. Saad, MD, Sean R. Dariushnia, MD, Drew M. Caplin, MD, Christine P. Chao, MD, Suvrana Ganguli, MD, T. Gregory Walker, MD, and Boris Nikolic, MD, MBA, for the Society of Interventional Radiology and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Standards of Practice Committees, Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis with Use of Endovascular Thrombus Removal, J Vasc Interv Radiol 2014; 25:1317–1325.
- (215) Bookstein JJ, Fellmeth B, Roberts A, Valji K, Davis G, Machado T. Pulsed-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. AJR Am J Roentgenol 1989; 152:1097–1100.
- (216) Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behç, et disease . Ann Rheum Dis 2008;67(12):1656–62.

- (217) Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong DLT, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2753-60.
- (218) Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, et al. Longterm outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(1):18-24.
- (219) C. Comarmond , B. Wechsler , P. Cacoub , D. Saadoun, Treatment of Behçet's disease, doi.org/10.1016/j.revmed.2013.12.003.
- (220) Yelnik CM, Caron C, Dubucquoi S, Hachulla E, Lambert M. Syndrome des antiphospholipides. *EMC - Hématologie* 2017;12(4):1-8 [Article 13-022-C-10].
- (221) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
- (222) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
- (223) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.
- (224) Norbert Fuchs. Homocystein - Risikofaktor, der keiner ist. *PharmaTimes*, 04/2011.
- (225) Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. *Ann Intern Med* 2001;134:106.
- (226) Christian Agard, Jacques Henri Barrier. La maladie de Horton compliquée : modalités thérapeutique. *Presse Med* 2004; 33: 51-9.
- (227) N.H. Guediche\*, S. Bellakhal , B. Ben Kaab , A. Souissi , T. Jomni , M.H. Douggui, Thromboses veineuses de localisation insolite. *La Revue de Médecine Interne*. Volume 38, Supplement 1, June 2017, Page A113

- (228) Ben Salah, R., Frikha, F., Kaddour, N., Saidi, N., Snoussi, M., Marzouk, S., ... Bahloul, Z. Profil étiologiques des thromboses veineuses profondes en milieu de médecine interne : une étude rétrospective de 318 cas. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2014 ;63(1), 11–16.
- (229) Sadki, I., Bachir, H., Sabri, S., Bouagaga, R., Sandouno, T. M., Darine, H., ... Serraj, K. Thrombose veineuse profonde : à propos de 195 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 ; 38, A142.
- (230) I. Boukhris, M. Abdallah, K. Bouslema, S. Hamzaoui, T. Larbi, A. Harmel, et al. La maladie veineuse thromboembolique : quels autres facteurs de risque dans une population nordafricaine ? Une étude de 276 cas. *Ann Cardiol Angeiol*. February 2018 ; Volume 67, Issue 1, Pages 41–47
- (231) W. Skouri, A. Hariz, R. Abida, I. Boukhris, S. Azzabi, L. Ben Hassine, I. Kechaou, E. Cherif, N. Khalfallah, Thromboses veineuses de siège insolite dans un service de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*. Volume 38, Supplement 1, June 2017, Pages A112–A113
- (232) N. Lanasri, A. Chibane, L. Makhlouf, N. Nibouche, F. Zeraoulia, L. Benaoua, F. Hansal, M. Badache, B. Redouani, W. Kouihal, N. Said, A. Biad. Thromboses veineuses de localisations insolites. *Journal des Maladies Vasculaires* Volume 39, Issue 5, October 2014, Page 341
- (233) L. Bressollette, P. Lacroix. Chapitre 14 –Thromboses veineuses des membres supérieurs. *La maladie thrombo-embolique veineuse 2015*, Pages 147–151.
- (234) M. Somaï, S. Toujani, A. El Ouni, T. Larbi, S. Hamzaoui, K. Bouslema, S. M'rad. Les thromboses veineuses du membre supérieur. *La Revue de Médecine Interne* Volume 38, Supplement 1, June 2017, page A110–A111.
- (235) L. Drouin, M.–A. Pistorius, A. Lafforgue, C. N'Gohou, A. Richard, J. Connault, O. Espitia, Épidémiologie des thromboses veineuses des membres supérieurs : étude rétrospective de 160 thromboses aiguës. *La revue de Médecine Interne* ; 40(2019) : 5–19
- (236) Levy M, Albuquerque F, Pfeifer J. Low incidence of pulmonary embolism associated with upper extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2012; 26:964–72.

- (237) Hingorani A, Ascher E, Marks N, Schutzer R, Mutyala M, Yorkovich W, et al. Morbidity and Mortality Associated with Brachial Vein Thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2006;20:297-300.
- (238) Y. Benhamou, I. Marie, N. David, X. Gbaguidi, N. Cailleux, C. Peillon, D. Plissonnier, H. Lévesque, Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. *La revue de médecine interne* Volume 32, n° 9 pages 567-574 (septembre 2011)
- (239) Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004;110:1605-11.
- (240) Schmittling ZC, McLafferty RB, Bohannon WT, Ramsey DE, Hodgson KJ. Characterization and probability of upper extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2004;18:552-7.
- (241) van Rooden CJ, Rosendaal FR, Barge RM, van Oostayen JA, van der Meer FJ, Meinders AE, et al. Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. *Br J Haematol* 2003;123:507-12.
- (242) Constans J, Salmi L, Sevestre-Pietri M, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper-extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99:202-7.
- (243) van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, Kleinjan A, Beyer-Westendorf J, Camporese G, et al. Improving the diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017;15:66-73.
- (244) Silverstein M, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- (245) Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
- (246) Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:2471-8.
- (247) Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:455-7.



- (248)Ninet J, Demolombe–Rague S, Bureau du Colombier P, Copere B. Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. Sang Thromb Vaiss 1994;6:103–14.
- (249)Wilson CB, Lambert HE, Scott RD. Subclavian and axillary vein thrombosis following radiotherapy for carcinoma of the breast. Clin Radiol 1987;38:95–6.
- (250) Barbui T, Finazzi G. Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. Semin Thromb Hemost 1997;23:455–61.
- (251)Y. Schoindre, A.M. Piette, J. Leport, C. Rivoisy, I. Marroun, A. Wang, F. Bourdain, O. Bletry, J.E. Kahn. Thrombophlébite cérébrale au cours des MICI : trois observations. La Revue de Médecine Interne, Vol 33 – Supplément 1 – juin 2012, S102.
- (252)Rabaa Meddour. Thrombose veineuse cérébrale : étude prospective de 25 cas, JMV–Journal de Médecine Vasculaire, Volume 44, Issue 2, March 2019, Page 153.
- (253)Allroggen H, Abbott RJ. Cerebral venous sinus thrombosis. Postgrad Med J. 2000;76(891):12–15.
- (254)F. Arbia Boudjelthia, A.Hatri, S– A.Maamar, S.–T.HebriN.Belhadj. Thrombose veineuse cérébrale. Expérience de notre service, à propos de 44 cas, JMV–Journal de Médecine VasculaireVolume 43, Issue 2, March 2018, Pages 140–141.
- (255)Amina Chentouf, Mohamed Sofiane Bouchetara(Présentateur), Souad Ghomari,Latifa Benbihi, Mohand Laid Oubaiche. Thrombose veineuse cérébrale : étude de 18 cas, Revue NeurologiqueVolume 171, Supplement 1, April 2015, Page A35.
- (256) Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, Ageno W. D–dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta–analysis of the literature. J Thromb Haemost 2012; 10:582–9.
- (257)Machet A, Mellerio C, Ladoux A, Legrand L, Rodriguez C, Meary E, et al. Thrombose veineuse cérébrale. EMC – Radiologie et imagerie médicale : Musculosquelettique – Neurologique – Maxillofaciale 2014;9(3):1–25 [Article 31–644–A–10].

- (258) Arquizan C. Thrombophlébites cérébrales: aspects cliniques, diagnostic et traitement. *Reanimation* 2001;10:383–92.
- (259) S Rosenstingl, M Ruivard, E Melon, A Schaeffer, M Gouault-Heilmann, Thrombophlébite cérébrale : étude rétrospective de vingt-sept cas, *La Revue de Médecine Interne* Volume 23, Issue 12, Pages 973–982, December 2002..
- (260) Béchade, D., Desramé, J., Sallansonnet-Froment, M., Taillia, H., & Algayres, J.-P. (2006). Thrombose veineuse cérébrale et rectocolite hémorragique. *La Revue de Médecine Interne*, 27(12), 958–961.
- (261) Anonymous. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078–80.
- (262) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171–82.
- (263) Du-Boutin L.T.H., Wechsler B. *Neuro-Behçet*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-169-A-10, 2009.
- (264) Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Blétry O, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease – Clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology* 1992;42:614–8.
- (265) Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in Neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1996;38:7631–8
- (266) JAFFE ES. (2001). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press Lyon. Essential thrombocythaemia, p39.
- (267) PEARSON TC, WETHERLEY-MEIN G. (1978). Vascular occlusive episodes and venous haematocritin primary proliferative polycythemia. *Lancet*, ii: 1219–1222.
- (268) MICHIELS JJ. (1997). Erythromelalgia and thrombocythaemia: a disease of platelet prostaglandin metabolism. *Semin Thromb Hemost*, 23: 335–338.
- (269) Messouak, O., Alaoui Faris, M., Benabdejlil, M., Tizniti, S., & Belahsen, F.. Thrombose veineuse cérébrale secondaire à une thrombocytémie essentielle. *Revue Neurologique*, 2007 ; 163(5), 596–598.

- (270) Korathanakhun PS. Comparison of the efficacy of fixed-dose enoxaparin and adjusted-dose unfractionated heparin in patients with cerebral venous thrombosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;159:50-4.
- (271) Behgam B, Baruffi S. Cerebral venous thrombosis. Treasure Island (FL): StatPearls; 2018.
- (272) Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, Kamath PS, Simmons BS, Bott-Kitslaar DM, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *MayoClinProc* 2018;93:40-7.
- (273) Mendonça MD, Barbosa R, Cruz-e-Silva V, Calado S, Viana-Baptista M. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. *Int J Stroke* 2015;10:1115-8.
- (274) Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, Ringleb PA, Nagel S. Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. First experience in 7 patients. *Stroke* 2014;45: 2469-71.
- (275) Ahdab R, Hosseini H. Thromboses veineuses cérébrales. EMC, Cardiologie, 11-730-A-20, 2009.
- (276) Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD, Karnicki K, Grill D, Wiste H, et al. Cerebral venous thrombosis: incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006;67:814-9.
- (277) Frey JL, Muro GJ, McDougal CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999;30:489-99.
- (278) Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:639-45.
- (279) Caroline Klotz, Maximilien Barret, Marion Dhooge, Ammar Oudjit, Stanislas Chaussade, Romain Coriat, Vered Abitbol. Rectocolite hémorragique : conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique. *La Presse Médicale* ; 2014- Vol. 44 - N° 2 - p. 144-149.
- (280) Farkas K, Lakatos PL, Szűcs M, Pallagi-Kunstár É, Bálint A, Nagy F, Szepes Z, Vass N, Kiss LS, Wittmann T, Molnár T. Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21;20(11):2995-3001

- (281) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, GEMINI 1 Study Group. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
- (282) Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146. 392-400.e3.
- (283) H Kechna, A Zinebi, T Lamsieh, A Baite, M A Hachimi, Thrombophlébite Cérébrale Révélatrice d'une Rectocolite Ulcéro-Hémorragique : Dilemme Thérapeutique ? *Journal Maghrébin d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'urgence* 2017.
- (284) CORTELAZZO S, FINAZZI G, RUGGERI M. (1995). Hydroxyurea in the treatment of patients with essential thrombocythaemia at high risk of thrombosis: a prospective randomized trial. *N Engl J Med*, 332: 1132-1136.
- (285) Grobost, V., Rieu, V., Le Guenno, G., Makarawiez, C., Le Quang, C., Philippe, P., & Ruivard, M. Thromboses portes et mésentériques. Étude rétrospective de 33 cas. *La Revue de Médecine Interne*. Vol 33 - N° S1 P. S64 - juin 2012
- (286) Ouldgougam, R., Ali Arous, N., Lahcen, M., Chikhi, Y., Berkane, S., Hakem, D., ... Asselah, H. Thrombose de la veine porte : étude multicentrique algéroise. *La Revue de Médecine Interne*. 2009 ; 30, S438-S439.
- (287) Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium: a register based case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:233.
- (288) Goodrich MA, James EM, Baldus WP, Lomboy CT, Harms RW. Portal vein thrombosis associated with pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1993;38:969-72.
- (289) Zhao Q, Liu Y, Li Y, Liu D. Portal system thrombosis in puerperium: a case report and literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:501-6.
- (290) Jouini S, Fakunle YM, Azazy A. Portal vein thrombosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Ann Saudi Med* 2002;22:227-9.
- (291) Yapar EG, Bilge U, Dumanli H, Vural T, Göçmen O. Portal vein thrombosis concomitant with thrombophilia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;68:213-7.

- (292)Adrados, C., Trastour, C., Havet, J., Chassang, M., & Bongain, A. (2015). Orientation diagnostique devant des douleurs abdominales du post-partum : à propos d'un cas rare de thrombose portale. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Volume 43, n° 1 pages 68–70 (janvier 2015)
- (293)Muris, C., Refahi, N., Roche, Y., & Dreyfus, M. Douleurs abdominales atypiques au premier trimestre de la grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*. 2008, 37(2), 204–206.
- (294)Menasria, N., Bouaacha, A. Thromboses veineuses de siège inhabituel par hyperhomocytéinémie, à propos de deux cas. *Journal Des Maladies Vasculaires*. 2015, 40(5), 326.
- (295)A Pariente. Thrombose du système porte. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 4–0377, 1998, 1 p.
- (296)Berrady, R., Khammar, Z., Lamchacht, L., Lahlou, M., Rabhi, S., Bono, W. Thrombose de la veine cave inférieure sur syndrome primaire des antiphospholipides : à propos d'un cas. *Journal Des Maladies Vasculaires*. 2010, 35(1), 47–50.
- (297)Lorcérie B, Chantereau MJ. Thromboses veineuses, enquête étiologique. In: *Diagn Diffic Med Interne*. 1999. p. 933—51.
- (298)Bennaser, M., Jaziri, F., Benjazia, A., Euch, M. E., Mahfoudhi, M., Turki, S., ... Abdallah, T. B. Thromboses caves au cours de la maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 , 38, A188.
- (299)Blaise, S., Seinturier, C., Imbert, B., Carpentier, P. H). Une thrombose isolée de la veine cave inférieure d'évolution atypique. *Journal Des Maladies Vasculaires*. 2005, 30, 36–37.
- (300)Léger, P., Barcat, D., Boccalon, C., Guilloux, J., Boccalon, H. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *EMC – Cardiologie–Angéiologie*. 2004, 1(1), 80–96.
- (301)Mouaffak, Y., Mikou, M. M., Benyacob, A., Mosaddek, A., Faroudy, M., Ababou, A., ... Sbihi, A. (2004). Thrombose post-traumatique de la veine cave inférieure. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 23(7), 740–744.

- (302)Leclerc, C., Fretigny, M., Jehan, C., Le Querrec, A., Hanouz, J. L., Gérard, J. L., Bricard, H. Thrombose veineuse mésentérique et cave inférieure : CIVD et/ou mutation G 20210 A du gène de la prothrombine ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2000, 19(1), 42-46.
- (303)Fichelle, J. M., Baissas, V., Salvi, S., Fabiani, J. N. Thromboses ou sténoses de la veine cave supérieure sur chambres implantables. Six cas traités par voie endovasculaire ou chirurgie directe dans un contexte de cancer. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 2018, 43(1), 20-28.
- (304)Herrak, L., Amangar, N., El Ftouh, M., & El Fassy Fihry, M. T. Thrombose de la veine cave supérieure révélatrice d'un déficit de la protéine S. À propos d'un cas. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2012; 68(6), 364-366.
- (305)Dammene-Debbih, N., Chemli, M., Tedjar, N., Talbi, D. E. Thrombose de la veine cave supérieure étendue à l'oreillette droite au cours de la maladie de Behçet. *Journal Des Maladies Vasculaires*. 2012, 37(2), 89.
- (306)Gonzales, F., Abou Chahla, W., Pagniez, J., Nelken, B. Thrombose de la veine cave supérieure et lymphome B à grandes cellules du médiastin : 2 cas pédiatriques. *Archives de Pédiatrie*. 2015, 22(1), 66-70.
- (307)Houénassi DM, Olory-Togbé JL, Tchabi Y. Thromboses veineuses atypiques multiples révélatrices d'un déficit en PS : à propos d'un cas. *Ann Cardiol Angeiol* . 2005;54:220—2.
- (308)De Perrot, M., & Dartevelle, P. Syndrome cave supérieur. *EMC – Cardiologie-Angéiologie*. 2004 , 1(4), 437-442.
- (309)Berkani, Z., Kitouni, Y., Belhadj, A., Sifi, K., Abbadi, N., Bellatrache, C., ... Kherroubi, R. Occlusion mixte : de l'artère cilio-rétinienne et de la veine centrale de la rétine par hyperhomocystéinémie (à propos d'un cas). *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2013 ; 36(7), e119-e127.
- (310)Loukil, H., Frikha, F., Ben Amor, S., Snoussi, M., Feki, J., Bahloul, Z. Occlusion mixte de l'artère et de la veine centrale de la rétine révélant une maladie de Behçet. *La Presse Médicale*. 2016 ; 45(9), 796-798.
- (311)Querques, L., Terrada, C., Souied, E.-H., Corrado, A., Cantatore, F.-P., Querques, G. Bilatéralisation à distance d'une occlusion de la veine centrale de la rétine associée à un syndrome des anti-phospholipides primaire. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2012 ; 35(6), 443.e1-443.e5.

- (312) Blaise P, Duchateau E, Duchesne B, Comhaire Y, Rakic JM. Les occlusions vasculaires rétiniennes : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Interne* 2004;25(12):881-90.
- (313) Malclès A, De Bats F, Kodjikian L, Denis P. Combined cilioretinal artery and central retinal vein occlusion complicating sleep apnea syndrome. *J Fr Ophtalmol* 2015;38(1):83-4.
- (314) Consigli A, Roquelaure D, Souteyrand G, Chizzolini C, Thumann G, Chronopoulos A. Diagnostic dilemma in sequential branch retinal vein and artery occlusion. *Optom Vis Sci* 2015;29.
- (315) Ben Salem, T., Naceur, I., Zoubeidi, H., Ben Ghorbel, I., Lamloum, M., Houman, M. H. Profil étiologique de l'occlusion de la veine centrale de la rétine dans un service de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 ; 38, A208.
- (316) Zeghidi H, Saadoun D, Bodaghi B. Ocular manifestations in Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2014;35(2):97-102.
- (317) Acosta S, Alhadad A, Svensson P, et al. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008; 95:1245-51.
- (318) Weber SM, Rikkers LF. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J Surg*. 2003 ; 27:1271-4.
- (319) Han DC, Feliciano DV. The clinical complexity of splenic vein thrombosis. *Am Surg*. 1998;64(6):558-561, discussion 561-562.
- (320) Köklü S, et al. Left-sided portal hypertension. *Dig Dis Sci*. 2007;52(5):1141-1149.
- (321) Petit P, et al. Splenic vein thrombosis after splenectomy: frequency and role of imaging. *Radiology*. 1994;190(1):65-68.
- (322) Ageno W, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):129-143.
- (323) Benhamou D., MIGNON A., AYA G., BRICHANT J.F et al, maladie thromboembolique périopératoire et obstétricale, pathologie gynécologique et obstétricale, *Annales française d'Anesthésie et Réanimation* 24(2005)911-920.
- (324) Barrellier MT, Lezin B, Monsallier JM. Isolated iliac deep venous thrombosis. Study of 48 cases seen in 7 years among 18,297 echo-Doppler evaluations of the lower limbs. *J Mal Vasc* 2001;26:290-8.

- (325)Sylla D ,Sylla Is2 , Camara I , Kake A , Beavogui M , Doumbouya M ,Balde et al. Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs: A propos de 40 cas colligés à Conakry, *Cardiologie Tropicale* Oct- Nov -Déc. 2017. N° 150.
- (326)Elias A. Détection par ultrasons des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs chez les patients symptomatiques : exploration complète ou exploration limitée ? *Ann Cirugia Cardiaca vascular* 2001 ;7(4) :272-298.
- (327)S. Belakhal, A. Hamzaoui, A. Mersni, R. Hajji, A. Brahem, Sfaxi,M. et al. Hyperhomocystéinémie et thrombose veineuse: étude de 806cas de thrombose, *La revue de médecine interne*. (juin 2012) – Vol. 33 – N° S1 – p. 76
- (328)M.Hajji, S.Barbouche, A.Harzallah, A.Zammouri, F.Ben Hamida, K.Ben Abdelghani,T.Ben Abdallah, Les thromboses vasculaires au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 272 cas. *La Revue de Médecine Interne*. June 2015 ; Volume 36, Supplement 1, Page A128
- (329)F. Ajili , W. Garbouj , N. Bousetta , N. Ben Abdelhafidh , I. Gharsallah , L. Metoui , J. Laabidi , R. Battikh , F. Msadak , B. Louzir , S. Othmani, Les complications thromboemboliques au cours de la maladie de Behçet. *La revue de médecine interne*. juin 2012 ; Vol. 33 – N° S1 – p. 105
- (330)Hassn AM, Al-Fallouji MA, Ouf TI, Saad R. Portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg*. 2000 Mar;87(3):362-73.
- (331)Traetow W.D., Fabri P.J., Carey L.C. Changing indications for splenectomy. 30 years'experience *Arch Surg* 1980 ; 115 : 447-451.
- (332)Klaue P., Eckert P., Kern E. Incidental splenectomy: early and late postoperative results. *Am J Surg* 1979 ; 138 : 296-300.
- (333)Coltheart G., Little J.M. Splenectomy: a review of morbidity. *Aust N Z J Surg* 1976 ; 46 : 32-36.
- (334)Ziemski J.M., Rudowski W.J., Jaskowiak W., Rusiniak L., Scharf R. Evaluation of early postsplenectomy complications. *Surg Gynecol Obstet* 1987 ; 165 : 507-514.
- (335)Pimpl W., Dapunt O., Kaendl H., Thalhamer J. Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg* 1989 ; 76 : 517-521
- (336)Robertson D.A., Simson F.G., Losowsky M.S. Blood viscosity after splenectomy. *Br J M* 1981 ; 283 : 573-575.



- (337)Boxer M.A., Braun J., Ellman L. Thromboembolic risk of postsplenectomy thrombocytosis. *Arch Surg* 1978 ; 113 : 808–809.
- (338)Visudhiphan S., Ketsa–Ard K., Piankijagum A., Tumliang S. Blood coagulation and platelet profiles in persistent post–splenectomy thrombocytosis. The relationship to thromboembolism *Biomed Pharmacother* 1985 ; 39 : 264–271.
- (339)Wehmeier A., Scharf R.E., Schneider W. Influence of splenectomy on platelet morphometry and function. *Klin Wochenschr* 1990 ; 68 : 847–852.
- (340) Wintrobe M.M. *Clinical hematology*, 7<sup>th</sup> édition. Lea and Febiger, 1974.
- (341)Dawson A.A., Bennett B., Jones P.F., Munro A. Thrombotic risks of staging laparotomy with splenectomy in Hodgkin's disease. *Br J Surg* 1981 ; 68 : 842–845.
- (342)Naguase N., Inokuchi K., Kobayashi M., Kanashima R. Platelet aggregability after splenectomy in patients with normosplenism and hypersplenism. *Am J Surg* 1978 ; 136 : 260–264.
- (343)Aviram M., Carter A., Tatarsky I., Levy Y., Brook J.G. Increased platelet aggregation following splenectomy in patients with myeloproliferative disease. *Isr J Med Sci* 1985 ; 21 : 415–417.
- (344)Randi M.L., Fabris F., Dona S., Girolami A. Evaluation of platelet function in postsplenectomy thrombocytosis. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsh* 1987 ; 114 : 252–256.
- (345)Arnoletti J.P., Karam J., Brodsky J. Early postoperative complications of splenectomy for hematologic disease. *Am J Clin Oncol* 1999 ; 22 : 114–118.
- (346)Sangaré I, Menta I, Ba HO, Fofana CA, Sidibé N, Sogodogo A et al. Thrombophlébite des membres dans le Service de Cardiologie du CHU Gabriel Touré. *Mali Med.* 2015, Vol. 30 Issue 1, p3–6. 4p.
- (347)D. Lanéelle, G. Urbanski , A B. Beucher , C·Lavigne. Thromboses inhabituelles et syndrome catastrophique des antiphospholipides, *Réanimation* (2013) 22:501–509.
- (348)Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Anti–phospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019–27.

- (349) Pelloni, A., & Gertsch, P. Duodéno pancréatectomie céphalique respectant les arcades pancréaticoduodénales en cas d'occlusion du tronc cœliaque. *Annales de Chirurgie*. 2000 ; 125(7), 660-664.
- (350) Elias, B. E., Hampel, C., & Tropet, Y. 10 Thrombose traumatique de l'artère cubitale : Hammer syndrome. À propos de 3 cas. *Chirurgie de La Main*. 2000 ; 19(6), 347. doi:10.1016/s1297-3203(00)73604-3.
- (351) P. Belenotti a, E. Bernit b, B. Granel c, A. Pieraccini d, J.-R. Harle b, Y. Frances c, V. Vidal e, P. Villanif , P.-J. Weiller a, Thrombose artérielle digestive du sujet jeune : étude rétrospective monocentrique de treize cas. *Journal des Maladies Vasculaires*. Octobre 2013 ; Vol. 38 - N° 5 - p. 314
- (352) Babel, J., Psilas, K. Les sténoses et les thromboses carotidiennes. *Ophthalmologica*. 1973 ; 167(4), 273-287.
- (353) Raybaud, G., Lambert, M., Douillard, C., Desein, A. F., Morell-Dubois, S., Guillou, M., ... Hatron, P.-Y.). Thrombose artérielle aiguë dans un contexte d'hyperhomocystéinémie : à propos d'un cas et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 2016 ; 37(12), 849-853.
- (354) Kallel, A., Miladi, M. I., Marzouk, S., Feki, I., Bahloul, Z., Mhiri, C. Thromboses artérielles multiples au cours de la maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne*. 2010 ; 31(6), e1-e4.
- (355) Armengol, G., Mirault, T., Gautier, V., Rossi, A., Stansal, A., Alsac, J.-M., ... Messas, E. Thrombose artérielle des membres supérieurs : analyse d'une cohorte de 114 patients. *Journal Des Maladies Vasculaires*. 2013 ; 38(5), 314-315. doi:10.1016/j.jmv.2013.07.055.
- (356) Durant, C., Ternisien, C., Connault, J., Saint-Jean, M., & Planchon, B. Déficit homozygote en antithrombine de type II HBS (99Leu-Phe) : une cause rare de thromboses artérielles récidivantes. *La Revue de Médecine Interne*. 2011 ; 32(3), e29-e31.
- (357) Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, et al. Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost*. 2010; 103:942-61.
- (358) Poulou LS, Vakrinos G, Pomoni A, et al. Stroke in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: patterns of disease and outcome. *Thromb Haemost*. 2007; 98:699-701.

- (359) Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G. Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*.2012; Rev 26:205-11
- (360) Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1381-9.
- (361) Yeh ET, Khan BV. The potential role of antiplatelet agents in modulating inflammatory markers in atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2006;4:2308-16.
- (362) P. Fontana, Indications des antithrombotiques en pathologie artérielle, *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 31993.
- (363) Ben Nasser.K, Chelly.F, Ben Haj Ali.E, Atig.A, Bouker .A, Bahri.F, Ghannouchi, N. Les thromboses intracardiaques en médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 ; Volume 38, Supplement 1, Page A124.
- (364) Khammar.Z, Berrady.R, Boukhrissa.A, Lamchacti. L, Amrani .K, Rabhi .S, Bono .W. Thrombose intracardiaque au cours de la maladie de Behçet : étude de trois observations. *Journal Des Maladies Vasculaires*. 2011, 36(4), 270-273.
- (365) Harmouche.H, Tazi Mezalek. Z, Adnaoui. M, Aouni. M, Mohattane. A, Maaouni. A, Berbich.A. Association anévrisme de l'artère pulmonaire, thromboses intracardiaques et anticorps antiphospholipides au cours de la maladie de Behçet. À propos d'un cas. *La Revue de Médecine Interne* 1998 ; 19(7), 512-515.
- (366) Solanilla.A, Boulon.C, Viguier. J.B, Constans.J, Conri, C. Hyperhomocystéinémie : thromboses intra-cardiaques du ventricule gauche et embolies artérielles multiples chez l'adulte jeune (deux cas). *Journal Des Maladies Vasculaires*.2010 ; 35(2), 107.
- (367) Marie.I, Guéna.C, Delahaye.F, Reumont.G, Lévesque.H, Courtois.H. Une complication du syndrome primaire des antiphospholipides à ne pas méconnaître : Les thrombi intracardiaques. *La Revue de Médecine Interne*. 2002 ; 23, 54s.
- (368) Dhibar.D P, Sahu.K K, Varma. S C and al. Intra-cardiac thrombus in antiphospholipid antibody syndrome: An unusual cause of fever of unknown origin with review of literature. *Journal of Cardiology Cases* 14 (2016) 153-156).

- (369) Cianciulli.TF, Saccheri.MC, Lax.JA, Neme.RO, Sevillano .JF, Maiori.ME et al. Left ventricular thrombus mimicking primary cardiac tumor in a patient with primary antiphospholipid syndrome and recurrent systemic embolism. *Cardiol J* 2009;16(6):560-3.
- (370) De Agustin.JA, Nunez-Gil I.J, Ruiz-Mateos.B, Manzano Mdel.C, Vivas.D, de Isla.LP et al. Calcified right ventricular thrombus and antiphospholipid syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(3):471-2.
- (371) Denie .C, Lefebvre.C, Dion.R, Coche.E. Thrombus of the right atrium simulating myxoma in primary antiphospholipid syndrome. *Rev Med Interne* 1994;15(6):409-11.
- (372) Leddet.P, Couppie.P, De Poli.F, Hanssen.M. Value of cardiac MRI for intraventricular thrombi's diagnosis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*;59(5)285-293.
- (373) Rosove.MH, Brewer.PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117(4):303-8.
- (374) Khamashta.MA, Cuadrado.MJ, Mujic.F, Taub.NA, Hun. BJ, Hughes.GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(15): 993-7.
- (375) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1133-8.
- (376) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3(5):848- 53.
- (377) Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, Caron C, Houbouyan L, Boutiere B et al. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome-influence of the lupus anticoagulant on international normalized ratio. Groupe methodologie en hemostase du groupe d'e´tudes sur l'hemostases et la thrombose. *Thromb Haemost* 1998;80(1): 99-103.

- (378) Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001;115(3):672-8.
- (379) Perry SL, Samsa GP, Ortel TL. Point-of-care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2005;94(6):1196-202.
- (380) Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003;12(7):518-23.