

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 09

THROMBOPHLEBITE CEREBRALE DU POSTPARTUM  
AVEC HEMORRAGIE INTRACEREBRALE :  
LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT EST-IL SANS RISQUE ?  
A PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Ismail ZIAN

Né le 19 Avril 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Thrombose veineuse cérébrale – Post-partum – Hémorragie intracérébrale –  
Anticoagulants.

JURY

Mr. A. BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. K. ABOUELALAA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. B. REDOUANE

Professeur de Radiologie

Mme. M. BOUTARBOUCH

Professeur de Neurochirurgie

Mr. J. KOUACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

1.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie



#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie



## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

## Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

## Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

## Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

## PROFESSEURS AGREGES :

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie



### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*Dédicaces*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A MA TRÈS CHÈRE MAMAN SORAYA*

*A CELLE QUI M'A DONNÉ LA VIE.*

*TU ES TOUTE MA VIE.*

*Aucun hommage ne saurait te transmettre l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

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

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

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

*J'espère qu'après ces longues années d'études, ces longs moments de stress vécu en attendant ce jour, tu pourras enfin savourer le fruit de ton travail acharné et des nuits blanches passées en veillant sur moi, ou en priant pour moi.*

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

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal et te procurer longue vie auprès de nous.*

*Je t'aime maman*

*A MON TRÈS CHER PAPA ABDELMALEK*

*A CELUI QUI M'A TOUT DONNE.*

*TU ES TOUT POUR MOI.*

*Tu as toujours été le meilleur père qui puisse exister. Toujours présent à chaque pas et à chaque événement de ma vie, me prêtant attention, amour, protection et en m'apprenant le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Tu es l'exemple de la persévérance et du courage, malgré les difficultés tu as pu réussir ta vie et accorder une vie meilleure à tes enfants.*

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour, l'attachement et l'affection que je porte pour toi.*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui as tant fait de sacrifices pour moi sans jamais te plaindre.*

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

*Je t'aime papa.*

*A MES TRÈS CHERES SŒURS BADRA, LOUBABA, HAYAT;*

*Votre soutien, votre amour, votre générosité et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection.*

*Qu'Allah vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.*

*A MES TANTES ET ONCLES*

*A MES COUSINS ET COUSINES*

*Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fête que nous avons partagé.*

*Je vous dédie ce travail en vous exprimant mon amour et mon affection*

*A TOUS MES AMIS ;*

*En souvenir des moments qu'on a passé ensemble.*

*Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié.*

*Que notre amitié dure pour toujours.*

*A TOUS CEUX OU CELLES QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI  
OMIS INVOLONTAIREMENT DE CITER,*



# *Remerciements*

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR BAITE ABDELWAHEB  
PROFESSEUR D'ANESTHÉSIE RÉANIMATION*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la  
présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont  
suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à  
suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond  
respect.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABOU ELALAA KHALIL  
PROFESSEUR D'ANESTHESIE REANIMATION*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos  
qualités et vos valeurs.*

*Vous nous avez toujours accueillis avec amabilité et sympathie, malgré vos  
nombreuses occupations professionnelles.*

*Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils nous ont facilité  
l'élaboration de ce travail. Que ce travail soit l'expression de notre profonde  
gratitude et le témoignage de notre grande estime.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR RADOUANE BOUCHAÏB*  
*PROFESSEUR DE RADIOLOGIE*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail.*

*Nous vous en sommes profondément reconnaissants.*

*Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour, vos remarques  
judicieuses ont permis de l'affiner.*

*Ce travail est le vôtre, il serait incongru de vous en remercier.*

*Croyez seulement en notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MADAME LE PROFESSEUR BOUTARBOUCH  
MAHJOUBA  
PROFESSEUR EN NEUROCHIRURGIE*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité  
de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
juger cette thèse.*

*Veillez agréer l'expression de nos sincères respects et remerciements.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR JAOUAD KOUACH  
PROFESSEUR EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE*

*Vous avez accepté de siéger parmi notre jury. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.*

*Veillez accepter notre profonde reconnaissance et admiration et nos remerciements les plus sincères.*



# *Liste des Abréviations*

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>AT III</b>	: Antithrombine III
<b>AVC</b>	: Arrêt Vasculaire Cérébral
<b>AVK</b>	: Antivitamine K
<b>BHE</b>	: Barrière Hémato-Encéphalique
<b>C4BP</b>	: C4b- binding protein
<b>CCP</b>	: Concentrés de Complexe Prothrombiniques
<b>CIVD</b>	: Coagulation Intravasculaire Disséminée
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CPBDM</b>	: Céphalée Post-brèche Dure-mérienne
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EEG</b>	: Electroencéphalogramme
<b>EP</b>	: Embolie Pulmonaire
<b>FA</b>	: Fibrillation Atriale
<b>FESN</b>	: Fédération Européenne des Sociétés Neurologiques
<b>GCS</b>	: Score de Glasgow
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de la Santé
<b>HBPM</b>	: Héparine à Bas Poids Moléculaire
<b>HIC</b>	: Hémorragie intracrânienne
<b>HNF</b>	: Héparine Non Fractionnée

<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>HTIC</b>	: Hypertension Intracrânienne
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	: intraveineuse
<b>LCR</b>	: Liquide Céphalo-Rachidien
<b>MTEV</b>	: Maladie Thromboembolique Veineuse
<b>NACO</b>	: Nouveaux Anticoagulants Oraux
<b>NFS</b>	: Numération Formule Sanguine
<b>PC</b>	: Protéine C
<b>PF4</b>	: Facteur 4 Plaquettaire
<b>PP</b>	: Post-Partum
<b>PPSB</b>	: Proconvertine – Prothrombine – facteur Stewart – facteur anti-hémophilique B
<b>PS</b>	: Protéine S
<b>PSE</b>	: Pousse-seringue électrique
<b>SAP</b>	: Seringue Auto-Pousse
<b>SC</b>	: sous-cutané
<b>SD</b>	: Sinus Droit
<b>SFA</b>	: Souffrance Fœtale Aigue
<b>SNC</b>	: Système Nerveux Central
<b>SSI</b>	: Sinus Sagittal Inférieur
<b>SSS</b>	: Sinus Sagittal Supérieur
<b>ST</b>	: Sinus Transverse
<b>TCA</b>	: Temps de Céphaline Activée

<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TIH</b>	: Thrombopénie induite par l'héparine
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>t-pA</b>	: Activateur tissulaire du plasminogène
<b>TQ</b>	: Temps de Quick
<b>TVC</b>	: Thrombose Veineuse Cérébrale
<b>TVP</b>	: Thrombose Veineuse Profonde
<b>U.A.H</b>	: Unité Anti Héparine
<b>UI</b>	: Unité internationale
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation
<b>VWF</b>	: Facteur Willebrand



*Liste des illustrations*

## Liste des Figures

**Figure 1** : TDM cérébrale. Coupe axiale en C-

**Figure 2** : IRM cérébrale. A coupe axiale FLAIR, B coupe coronale

**Figure 3** : IRM cérébrale. A coupe axiale FLAIR, B coupe coronale T2

**Figure 4** : Le réseau veineux superficiel (25)

**Figure 5** : Schéma du temps Veineux de l'angiographie carotidienne vue de Profil (26)

**Figure 6** : Coupe Sagittale Médiane en IRM Cérébrale (26)

**Figure 7** : Schéma Axial avec Vue Supérieure sur les Sinus de la Base (26)

**Figure 8** : Coupe Axiale (TDM Cérébrale) (26)

**Figure 9** : Schématisation de la physiopathologie de la TVC

**Figure 10** : Cascade physiopathologique de la TVC

**Figure 11** : Schéma montrant l'atteinte d'un sinus veineux et les dommages causés par l'installation de la TVC

**Figure 12** : Physiopathologie de l'HTIC dans la TVC

**Figure 13** : Schéma classique du relai HBPM – AVK (50)

**Figure 14** : Fréquence de surveillance des INR (51)

**Figure 15** : TDM cérébrale, coupe axiale avant et après injection de produit de contraste (à gauche C-, à droite C+) (96)

**Figure 16** : TDM cérébrale C-.

**Figure 17** : Angio-TDM cérébrale. Coupe native axiale montrant un defect endoluminal du sinus transverse droit évoquant une thrombose.

**Figure 18** : TDM cérébrale C- . Coupe axiale montrant des infarctus veineux bilatéraux para-sagittaux avec remaniements hémorragiques

**Figure 19** : TDM cérébrale. Coupe axiale montrant l'œdème cérébral

**Figure 20** : IRM cérébrale (a) coupe sagittale T1 – (b) coupe axiale FLAIR – (c) coupe axiale T2\* (98)

**Figure 21** : IRM cérébrale. (a) Coupe axiale T1 – (b) Coupe sagittale FLAIR – (c) Coupe sagittale T2\* (98)

**Figure 22** : IRM cérébrale, (a) Coupe axiale FLAIR – (b) Coupe axiale en diffusion – (c) Coupe axiale T2\* / (d) TDM cérébrale avec séquence angiographique : coupe sagittale en reconstruction MIP (98)

**Figure 23** : IRM coupe sagittale, séquence pondérée en T2 [26]

**Figure 24** : IRM cérébrale, coupe coronale T2 en C+ (96)

**Figure 25** : IRM cérébrale, coupe axiale T1 (96)

**Figure 26** : IRM cérébrale, coupe axiale T1 (96)

**Figure 27** : IRM cérébrale, coupe axiale T1 en C+ (96)

**Figure 28** : IRM cérébrale, coupe axiale T1 en C+ (96)

**Figure 29** : IRM cérébrale, coupe sagittale T1 en C+ (96)

**Figure 30** : Angiographie carotide interne droite (incidence de profil) (88)

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Paramètres de l'hémostase diminuant pendant la grossesse (valeurs extrêmes, moyennes et déviations standard) (28)

**Tableau 2** : Paramètres de la coagulation augmentant ou restant stables pendant la grossesse et le post-partum (moyennes et valeurs extrêmes) (28)

**Tableau 3** : Caractéristiques des différentes héparines et apparentés (49)

**Tableau 4** : Ajustement des doses d'héparine en IV en fonction du TCA (49)

**Tableau 5** : Principaux médicaments AVK (49)

**Tableau 6** : Délai d'action des AVK (25)

**Tableau 7** : Recommandations HAS : conduite à tenir pour des actes programmés à risque hémorragique chez des patients sous AVK (52)

**Tableau 8** : Avantages et inconvénients des NACO par rapport aux AVK (49)

**Tableau 9** : Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque hémorragique) des NACO (53)

**Tableau 10** : Conduite à tenir devant un surdosage en AVK chez un patient asymptomatique (Recommandations de la HAS) (49)

**Tableau 11** : Facteurs de risque permanents et transitoires des TVC (65)

**Tableau 12** : Signes cliniques par ordre de fréquence dans la TVC (65)



# *SOMMAIRE*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	5
<b>OBSERVATION</b> .....	7
<b>DISCUSSION</b> .....	13
I. DEFINITIONS ET GENERALITES .....	14
II. HISTORIQUE .....	16
III. RAPPELS .....	18
1. Anatomie Veineuse de l'encéphale.....	18
a. Le système veineux profond .....	18
b. Le système superficiel .....	19
c. Les sinus veineux intracrâniens .....	21
2. Physiopathologie des TVC .....	28
3. HEMOSTASE ET GROSSESSE .....	33
a. Pendant la grossesse .....	33
b. Pendant l'accouchement et le post-partum.....	38
4. LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT .....	38
a. Héparines .....	38
b. ANTIVITAMINES K.....	45
c. NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO) .....	52
d. Thrombolytiques .....	55

e. Accidents des anticoagulants .....	58
IV. Diagnostic et Tableau clinique .....	70
1. Données épidémiologiques .....	70
a. Incidence .....	70
b. Age et facteurs de risques .....	70
2. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CORRELATION CLINICO- TOPOGRAPHIQUE .....	75
3. L'imagerie cérébrale.....	80
a. Tomodensitométrie (TDM) Cérébrale et Angio-TDM.....	80
b. Imagerie par résonance magnétique (IRM) Cérébrale et l'Angio- IRM .....	86
c. Angiographie Cérébrale.....	96
4. Examens biologiques.....	97
5. Etiologies .....	98
6. Complications .....	103
7. Traitement et dernières recommandations .....	105
8. Evolution et pronostic.....	109
V. Le traitement anticoagulant est-il sans risque ?.....	115
<b>CONCLUSION</b> .....	125
<b>RESUMES</b> .....	127
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	131



# *INTRODUCTION*

Bien que la thrombose veineuse cérébrale (TVC) ait été décrite depuis le début du XIXe siècle, elle reste une pathologie sous-diagnostiquée en raison de la grande variété de ses présentations cliniques et de son évolution (1). La TVC apparaît le plus souvent entre 20 et 50 ans, et seuls moins de 10% de ces individus ont plus de 65 ans (2). Chez les jeunes et les adultes d'âge moyen, la TVC est 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, ceci étant dû à certains facteurs de risque spécifiques au sexe féminin, notamment la prise de contraceptifs oraux, la grossesse et le post-partum (3, 4).

L'étiopathogénie exacte de la thrombose veineuse cérébrale associée à la grossesse reste incertaine. L'hypercoagulabilité joue un rôle important dans le développement de la TVC pendant la grossesse et la période puerpérale. Plusieurs changements se produisent dans le système de coagulation. Ces changements sont plus marqués pendant le troisième trimestre, participant à la création de l'état d'hypercoagulabilité. Cet état d'hypercoagulabilité peut être dû à d'autres paramètres, notamment la rétention liquidienne durant la puerpéralité, la déshydratation résultant de la perte de sang lors de l'accouchement, l'alitement prolongé, ainsi que les mauvaises pratiques obstétricales, telles l'extraction instrumentale, la césarienne ou les traumatismes locaux pendant l'accouchement.

En plus de ces processus et facteurs physiopathologiques, plusieurs autres facteurs de risque ont également été notés par divers chercheurs dans le cadre des TVC obstétricales. La césarienne et les infections se sont révélées être des facteurs de risque indépendants de la TVC obstétricale et elles augmentent le risque de 3 fois (5).

La césarienne peut augmenter le risque de diminution post-chirurgicale des taux de protéine C, vraisemblablement car les lésions tissulaires provoquées chirurgicalement induisent l'activation de la coagulation sanguine avec une augmentation de la production de la thrombine, qui à son tour active la protéine C et accélère sa clairance plasmatique (5). Il a également été rapporté que l'hypertension induite par la grossesse et les vomissements excessifs contribuent de manière indépendante au développement de la TVC obstétricale (5).

La multiparité a été surreprésentée dans la TVC obstétricale dans les pays en développement (5).

Le développement de l'infarctus cérébral associé à une transformation hémorragique est fréquent chez les patients ayant une TVC, affectant jusqu'à 30% des patients, en plus d'être associé à une sévérité d'arrêt vasculaire cérébral plus élevée, et un moins bon pronostic (6-10). Le traitement actuel de la TVC est basé sur l'anticoagulation ; on utilise l'héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse ou l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en sous-cutané.

Les lignes directrices de diverses sociétés neurologiques recommandent l'anticoagulation, et précisent que la présence d'une hémorragie intracrânienne (HIC) ne constitue pas une contre-indication à son utilisation (11,13).

L'explication du bénéfice de la thérapie anticoagulante dans la TVC est l'inversion de l'obstruction, avec une amélioration du retour veineux, ce qui réduit le développement de l'hypertension veineuse et de l'infarctus, et par la même occasion diminue le risque de détérioration neurologique ultérieure. Cependant, les anticoagulants peuvent augmenter le risque de saignement et aggraver l'hémorragie déjà présente, comme cela a été reconnu dans la dernière mise à jour des recommandations de la Fédération Européenne des Sociétés

Neurologiques (FESN) sur le traitement des thromboses veineuses et sinusiennes cérébrales chez les patients adultes (13).

Une analyse des facteurs pronostiques dans le sous-groupe de patients avec le plus grand nombre de TVC publié jusqu'à présent a été effectuée chez les patients présentant une HIC précoce, détectée lors du premier examen de neuro-imagerie réalisé, le traitement par héparine n'a eu aucune influence significative sur le résultat. Cependant, chez les patients qui ont développé des complications hémorragiques plus tardivement, l'absence d'administration précoce d'héparine était associée à un pronostic plus sombre (9).

Dans ce travail, nous rapportons un cas de thrombophlébite cérébrale associée à une hémorragie intracérébrale survenue en post-partum chez une jeune primipare, dont l'évolution initiale a été défavorable 24 heures après instauration d'un traitement anticoagulant. La détérioration de l'état neurologique, l'extension de la thrombose associée à l'aggravation du saignement déjà présent, nous a mis devant un dilemme thérapeutique ; celui de maintenir ou d'arrêter le traitement anticoagulant. Même si les recommandations préconisent le traitement anticoagulant même en présence d'un saignement initial, il n'existe pas de directives devant un cas d'aggravation du saignement initial après anticoagulation.



*OBJECTIFS  
DE L'ETUDE*

- Objectif principal :

L'objectif principal de notre travail est d'essayer, à travers une observation avec revue de la littérature, de discuter de l'intérêt du maintien ou de l'arrêt de l'anti coagulation devant une TVC du post-partum avec hémorragie intracérébrale à évolution initialement défavorable, avec dégradation de l'état neurologique et aggravation du saignement accompagné d'une extension de la thrombose.

- Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires de notre étude consistent à faire à travers une revue de la littérature récente :

➔ Une mise au point sur la thrombose veineuse cérébrale :

- Dans son aspect clinique et les examens d'imagerie permettant de poser le diagnostic en plus des bilans biologiques nécessaires
- les modalités de traitement et de prise en charge

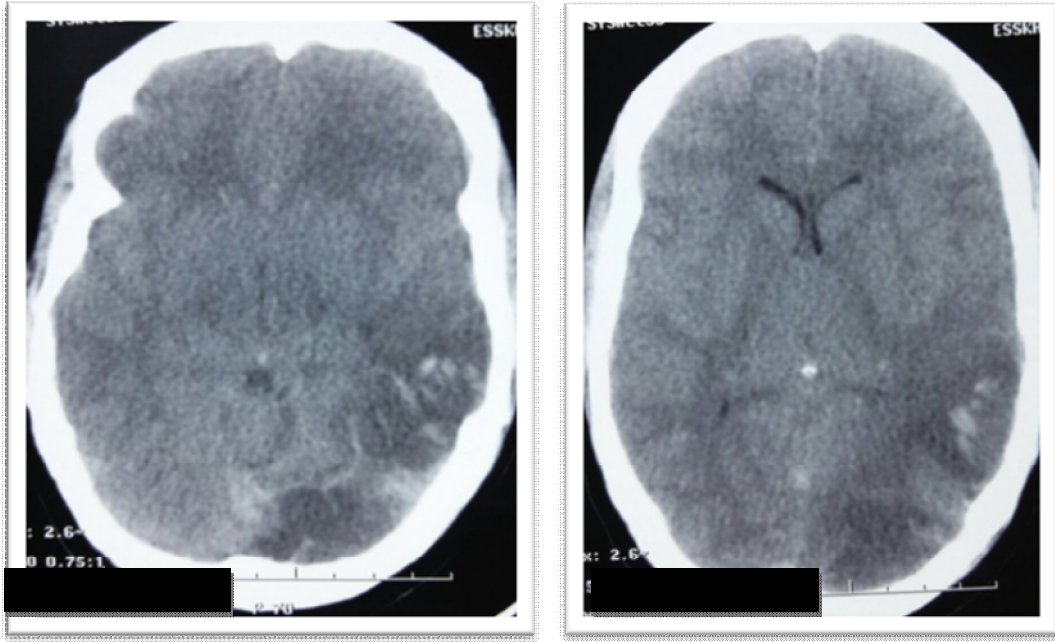
➔ Une description des mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette pathologie, des changements de l'hémostase durant la grossesse et le post-partum aboutissant à l'état d'hypercoagulabilité pouvant favoriser la survenue de thromboses

➔ Enfin, une revue sur les recommandations du traitement anticoagulant, pilier de la prise en charge des maladies thromboemboliques notamment la TVC.



Mme E.K, âgée de 27 ans, primipare, sans antécédents notables et n'ayant jamais pris de traitement œstroprogestatif. Elle a accouché 2 semaine auparavant par césarienne sous rachianesthésie, suite à la survenue d'une souffrance fœtale aigue (SFA) en rapport avec une anomalie du cordon ombilical, pourtant au terme d'une première grossesse bien suivie, jugée normale et menée à terme. Les suites de couches immédiates ont été simples et la patiente était sortie sous traitement prophylactique de la maladie thromboembolique (MTE) par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive, soit 4000 UI par jour pendant 15 jours.

Deux semaines après sa sortie, la patiente est admise aux urgences de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohammed V à Rabat, suite à la présentation d'un syndrome vertigineux avec céphalées associé à des vomissements, compliqués rapidement d'une crise épileptique tonico-clonique généralisée. L'examen clinique à l'admission retrouvait une patiente apyrétique, eupnéique, consciente mais avec une notion de vertiges persistante, et un score de Glasgow (GCS) à 13. La nuque était raide à la tentative de mobilisation. La glycémie capillaire était à 1,7 g/dL. Le bilan biologique inflammatoire (NFS – VS – CRP) était normal. La ponction lombaire était également normale. L'ECG et la radiographie du thorax réalisés étaient normaux. Devant ce tableau, une TDM cérébrale est demandée, révélant la présence d'une hémorragie cérébro-méningée avec un aspect évoquant une thrombophlébite du sinus transverse gauche.



**Figure 1 : TDM cérébrale. Coupe axiale en C-plage hypodense contenant des hyperdensités représentant un infarctus hémorragique**

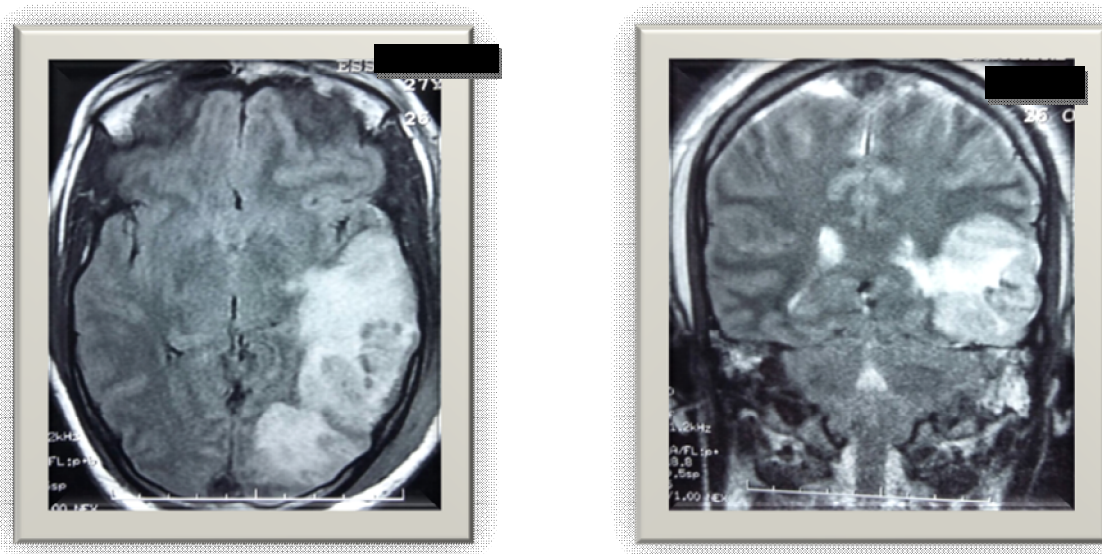
L'évolution aux urgences été marquée par une dégradation neurologique avec l'altération rapide de l'état de conscience - le GCS passant de 13 à 8 ainsi que l'apparition d'une anisocorie. Elle a été intubée et ventilée, mise sous sédation par Midazolam et Fentanyl, avec un traitement antiépileptique à base de Valproate de sodium et de Phénobarbital ( EEG réalisé, retrouvant un état de mal infra-clinique avec un rythme de fond ralenti et une souffrance cérébrale diffuse)

Après un bolus IVD de 50UI/kg, un traitement par héparine IV, non fractionnée, était entrepris en continu, à la seringue électrique à la dose de 500 UI/kg/jour (25 000UI/24 h).

La patiente a été transférée au service de réanimation pour complément de bilan et de la prise en charge. Tous les prélèvements à visée infectieuse (hémocultures, ECBU, sérologies des hépatites virales B, C et VIH, de même que les sérologies d'EBV, CMV, Herpes et parvoB19) étaient négatifs, tout comme l'était le bilan immunologique (Ac anti-nucléaires, Ac anti-phospholipides) demandé secondairement.

A J2 de son hospitalisation détérioration neurologique sur les données de l'examen des pupilles qui objectivait une anisocrie et le Doppler Trans cranien qui révélait des vitesses élevées dans tous les axes témoignant d'une HTIC.

Une Angio-IRM est alors demandée qui a objectivé une extension de la thrombose aux sinus sagittaux supérieur et inférieur (SSS et SSI), au sinus droit (SD), ainsi qu'aux sinus transverses (ST). De plus, il y'avait une plage d'ischémie temporo-pariéto-occipitale gauche, une hémorragie cérébro-méningée et un début d'engagement temporal gauche, signant l'aggravation du saignement intracérébral initial et l'aggravation de la thrombose du fait de son extension à plusieurs sinus, et ce malgré l'anticoagulation initiale.



**Figure 2 : IRM cérébrale. A gauche coupe axiale FLAIR, A droite coupe coronale T2 montrant une plage d'ischémie temporo-pariétale gauche avec un aspect de thrombose du sinus transverse gauche et début d'engagement temporal gauche.**

Devant ce tableau d'aggravation concomittante de la thrombose et du saignement s'est soulevé la problématique de poursuivre ou d'arrêter l'anticoagulation.,

la décision en concertation avec l'équipe de Radiologie et de Neurochirurgie était de maintenir l'héparine sodique en IV à la PSE avec un TCA cible de 1,5 à 2,5 fois celui du témoin , garder la patiente sous sédation, avec instauration d'une osmothérapie à base de Mannitol pendant 3 jours. Le traitement antiépileptique précité a été maintenu.

Le bilan d'hémophilie réalisé (Recherche des déficits en protéine C (PC), en protéine S (PS), en antithrombine III (AT III) sur les prélèvements faits aux urgences avant le début de l'anticoagulation est revenu normal.

L'évolution par la suite a été ainsi favorable, marquée par le réveil de la patiente à l'arrêt de la sédation vers le 7<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, d'où son extubation et le chevauchement de l'héparinothérapie par l'anti-vitamine K.

L'examen neurologique à sa sortie trouvait un GCS à 15 /15 en dehors de l'anisocorie persistante et d'un ptosis gauche.

L'angio-IRM de contrôle a montré une diminution de la taille de la plage œdémato-hémorragique, une reperméabilisation du tiers postérieur du SSS avec persistance de la thrombose du SL gauche.

Le bilan d'hémophilie réalisé étant revenu normal, en plus de la négativité du bilan étiologique, nous faisait retenir comme causes probablement responsables de cette TVC, la période du post-partum et la rachianesthésie dont réalisé chez la patiente durant son accouchement, causes déjà décrites dans la littérature pour la TVC.



*DISCUSSION*

## **I. DEFINITIONS ET GENERALITES :**

**1. La Thrombophlébite** est une pathologie vasculaire pouvant engager le pronostic vital et fonctionnel, définie comme étant un trouble de la circulation veineuse associant un thrombus veineux et une réaction inflammatoire de la paroi en regard de ce thrombus.

**2. La thrombose veineuse cérébrale ou TVC** est une entité à part entière dans le cadre des thrombophlébites, et est définie par la localisation du thrombus veineux dans le système veineux cérébral. Sa symptomatologie et ses signes cliniques sont très variés, notamment à cause des diverses localisations que peut avoir le thrombus ; la TVC peut donc avoir une présentation inhabituelle. Elle doit être suspectée lorsque le patient présente à degrés divers une symptomatologie d'hypertension intracrânienne et/ou un déficit neurologique focal et/ou des crises épileptiques, et il est nécessaire d'évoquer facilement la TVC pour en faire le diagnostic précoce.

**3. Le Post-Partum** est défini comme étant la période s'étalant entre la fin de l'accouchement et le retour des couches, c'est-à-dire la réapparition des règles chez la parturiente. Les deux premières heures suivant la délivrance, également appelées suites de couches immédiates, représentent la période de haut risque maternel, où la surveillance clinique et paraclinique doit être régulière, étroite et rapprochée. Durant ce délai et grâce à cette surveillance, la prise en charge rapide devant l'éventuelle survenue de pathologies permet le plus souvent d'éviter la survenue de complications pouvant engager le pronostic de la patiente. Passées ces deux heures, et jusqu'à six semaines après l'accouchement, d'autres complications peuvent survenir, parmi lesquelles la thrombophlébite veineuse cérébrale.

**4. La TVC du post-partum** est une entité rare représentant 10 à 20 % des TVC. Elles surviennent le plus souvent au décours d'un accouchement normal et jusqu'à dix semaines après l'accouchement, avec un pic de fréquence entre le 4<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> jour comme le cas pour notre patiente. Cependant, il existe des cas plus précoces et d'autres beaucoup plus tardifs

**5. Les anticoagulants** sont des drogues utilisées dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques veineux et artériels. Il s'agit de molécules ayant la propriété d'inhiber la coagulabilité naturelle du sang tout en gardant la même viscosité. Ils permettent donc de fluidifier la circulation sanguine en désobstruant cette dernière si un caillot ou un thrombus y sont présents. Il existe plusieurs familles d'anticoagulants : Les antiagrégants plaquettaires, les héparines (HNF et HBPM), les anti-vitamine K (AVK), les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), et les thrombolytiques. Leurs indications sont différentes et dépendent de chaque cas.

## II. HISTORIQUE :

En 1825, le médecin français *Ribes* a rapporté le cas d'un homme de 45 ans qui avait des céphalées et des crises épileptiques; l'autopsie a révélé que ces symptômes étaient causés par une thrombose du sinus sagittal (ou longitudinal) supérieur et du sinus latéral (14, 15).

Ce rapport de cas constitue la première description détaillée d'un patient ayant présenté une thrombose veineuse cérébrale (TVC).

Quelques années plus tard, une association a été trouvée pour la première fois entre la TVC et la grossesse, et plus précisément avec la période puerpérale ; *John Abercrombie*, médecin du roi George IV, a signalé le cas d'une femme de 24 ans qui, deux semaines après la délivrance de son enfant (qui s'est déroulée sans complications), a présenté des céphalées et a fait des crises épileptiques multiples (16).

Cette patiente est décédée à la suite d'une crise épileptique fatale ; son autopsie a révélé une thrombose du sinus sagittal supérieur et des veines corticales.

Dans les décennies suivantes, de nombreux rapports de cas et des petites séries de cas de TVC ont été rapportés, mais ce n'est que lors de la deuxième moitié du XXème siècle, après l'introduction de l'angiographie cérébrale, que de plus grandes études cliniques ont été publiées, améliorant considérablement la connaissance des manifestations cliniques et des facteurs de risque pour cette pathologie (15, 17-20).

Avec l'apparition de la Tomodensitométrie (TDM) à la fin des années 1980, ainsi que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) plusieurs années plus tard, l'approche diagnostique non invasive des TVC est devenue possible (21, 22).

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs résultats d'études ont été publiés de par le monde entier, contenant de nombreuses données et incluant des centaines de patients ayant fait une TVC (7, 10, 23, 24).

### **III. RAPPELS**

#### **1. Anatomie Veineuse de l'encéphale**

Le drainage veineux cérébral se divise en trois étapes anatomiques : le retour veineux débute par les veines cérébrales, qui rejoignent les sinus veineux dure-mériens, eux-mêmes collectés par les veines jugulaires internes.

Les veinules du réseau post-capillaire se regroupent en veines cheminant dans la substance blanche (veines médullaires) qui vont converger vers la surface de l'encéphale pour donner naissance à des veines regroupées à l'étage sus-tentorial en deux systèmes : système profond et système superficiel en fonction de leur topographie.

##### **a. Le système veineux profond :**

Ce système draine les structures profondes et médianes du cerveau, notamment le diencephale, les noyaux gris et la substance blanche profonde.

Il s'agit d'un système constant essentiellement constitué par :

- Les deux veines cérébrales internes cheminant d'avant en arrière sur la toile choroïdienne du 3ème ventricule et le bord inférieur du splenium du corps calleux. Chacune des veines cérébrales internes s'unit en arrière à son homologue controlatéral pour donner au point le plus déclive du splenium du corps calleux la grande veine de Galien. Ces veines sont médianes et constituent un repère important à l'angiographie.

- La grande veine de Galien, dite aussi Ampoule de Galien, est née de la réunion des deux veines cérébrales internes, et suit de bas en haut la courbure du splenium du corps calleux pour se jeter sur la ligne médiane dans le sinus droit.

- Les veines basilaires, formées par les veines temporales internes au niveau de l'espace perforé antérieur. Elles contournent la face latérale du pédoncule cérébral avant de se jeter dans l'ampoule de Galien.

**b. Le système superficiel :**

Les veines dites superficielles (ou corticales) cheminent à la surface de l'encéphale et vont gagner directement ou indirectement (par l'intermédiaire de collecteurs plus volumineux) un sinus veineux. Sur la face externe, elles se répartissent en trois groupes selon leur mode de drainage :

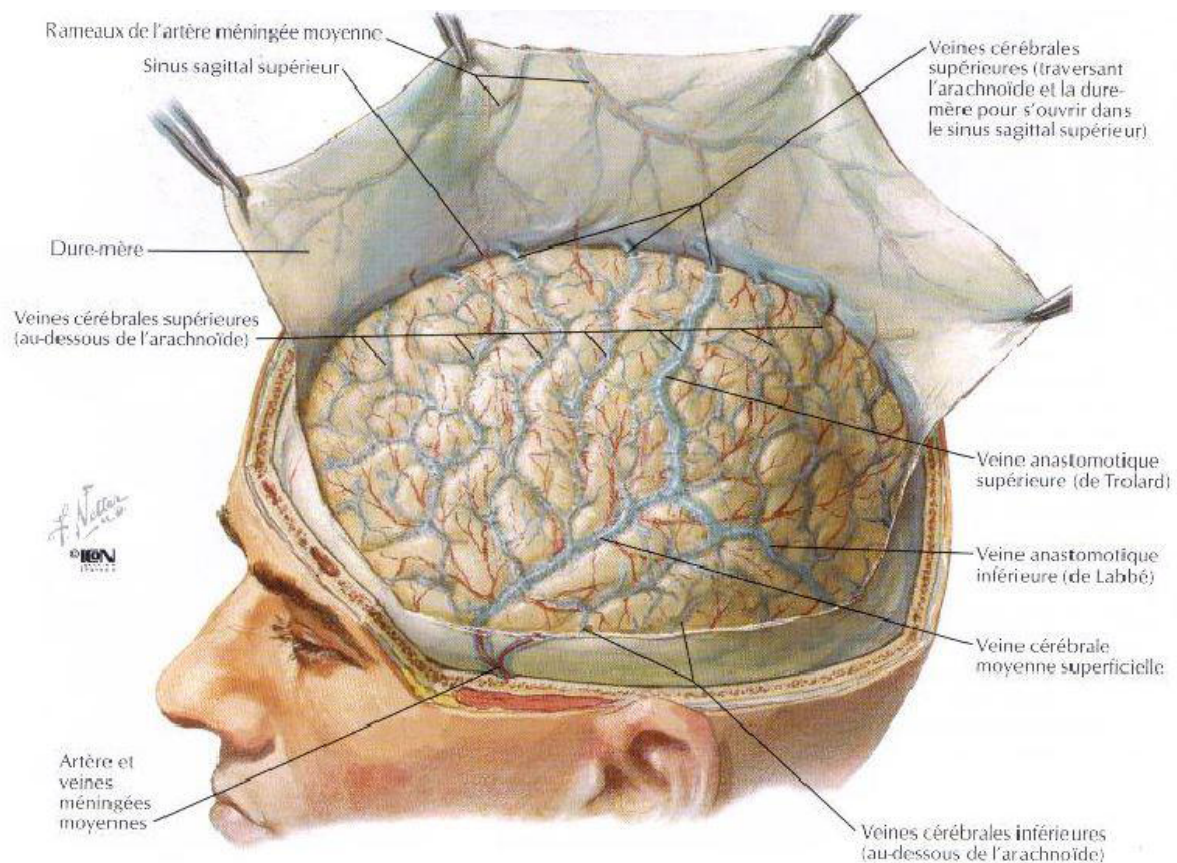
- Le groupe supérieur formé de veines à direction ascendante, frontales, pariétales et occipitales qui se jettent dans le sinus longitudinal supérieur ;
- Le groupe postéro-inférieur formé des veines temporales et occipitales qui se jettent dans le sinus transverse ;
- Le groupe antéro-inférieur formé des veines frontales basses insulaires et temporales antérieures qui se jettent dans le sinus caverneux.

Sur la face interne, elles sont situées dans la scissure inter hémisphérique et se répartissent aussi en trois groupes :

- Le premier se jetant dans le sinus sagittal supérieur ;
- Le second formé des veines temporales internes et occipitales se jette dans le sinus transverse ;
- Le troisième formé de veines de l'espace perforé antérieur se jette dans la veine basilaire.

Ces veines ont des parois minces sans fibre musculaire ni valvule, permettant ainsi leur dilatation et même l'inversion du flux en cas de thrombose d'un sinus. Elles peuvent également donner naissance à un réseau anastomotique de suppléance dans le cas où une thrombose se produit. Il existe également une grande variabilité interhumaine dans le réseau superficiel, contrairement au système profond, qui lui est constant d'un humain à l'autre.

En conclusion : de façon directe ou indirecte, les veines de drainage de l'encéphale gagnent une formation veineuse particulièrement contenue dans un dédoublement de la dure-mère, en général au contact d'une structure osseuse de la voûte ou de la base : le sinus veineux.



**Figure 4 : Réseau veineux superficiel (25)**

### **c. Les sinus veineux intracrâniens**

- **Le sinus sagittal (ou longitudinal) supérieur (SLS ou SSS):** Contenu dans un dédoublement de l'insertion supérieure de la faux du cerveau en position médiane, il reçoit les veines corticales des régions fronto-pariéto-occipitales supéro-externe et interne du cerveau. Il se termine dans la région occipitale médiane au niveau d'une structure particulière appelée Torcular, ou pressoir d'Herophile selon l'ancienne nomenclature, en deux sinus latéraux.

- **Les sinus transverses (ou latéraux) (ST ou SL) :** Ils vont cheminer dans l'insertion de la grande circonférence de la tente du cervelet au niveau de la voûte occipitale. Chaque sinus transverse rejoint la région temporo-occipito-pétreuse latérale, puis par un trajet descendant sigmoïde dans le dièdre squamo-pétreux, va gagner la partie veineuse du foramen jugulaire et donner naissance à l'origine du golfe de la veine jugulaire interne.

- **Le sinus sagittal (ou longitudinal) inférieur (SLI ou SSI) :** D'importance moindre, il chemine dans un dédoublement de la partie inférieure libre de la faux du cerveau, d'avant en arrière pour gagner le sinus droit.

- **Le sinus droit (SD):** Contenu dans l'insertion de la faux du cerveau sur la tente du cervelet en position médiane, le sinus droit se jette, après avoir reçu la veine de Galien, dans le torcular, zone de confluence entre sinus sagittal supérieur, sinus droit et origine des deux sinus latéraux.

- **Les sinus veineux de la base du crâne :** D'importance moindre, ils cheminent dans un dédoublement de la partie inférieure libre de la faux du cerveau, d'avant en arrière pour gagner :

**1 - Le sinus caverneux** : Situé de part et d'autre de la loge hypophysaire contre la face latérale du corps du sphénoïde, dans lequel chemine l'artère carotide interne, il reçoit en avant la veine ophtalmique supérieure. En avant et latéralement, il reçoit :

**2 - Le sinus sphéno-pariétal de Breschet** : Qui draine les veines méningées moyennes et parfois la veine sylvienne.

En arrière, le sinus caverneux se draine dans :

**3 - Le sinus pétreux inférieur** : Cheminant dans la suture sphéno-pétreuse en haut, pétro-occipitale en bas, et rejoignant à la face inférieure de la base du crâne le golfe de la jugulaire.

En arrière et latéralement, le sinus caverneux se draine dans :

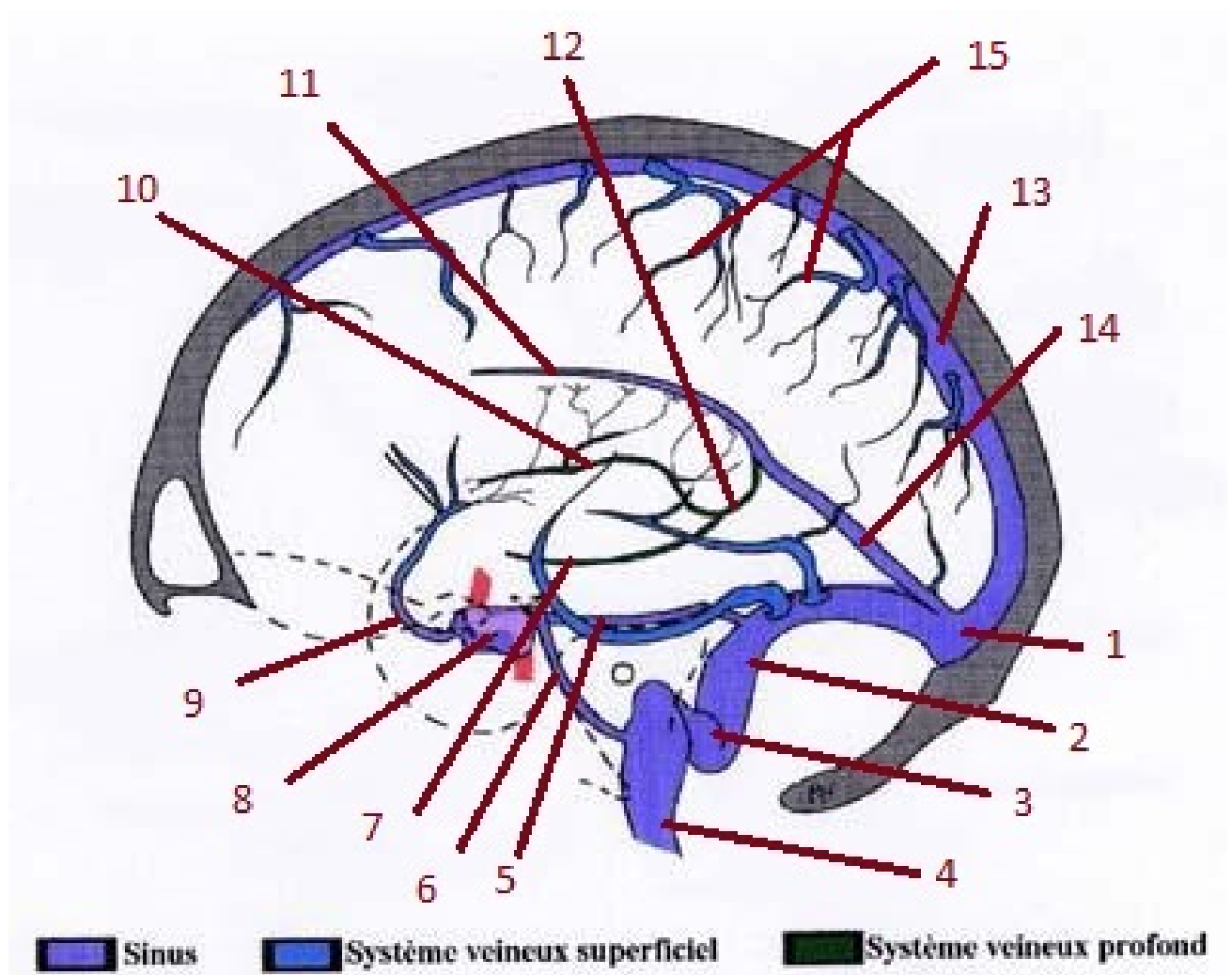
**4 - Le sinus pétreux supérieur** : Contenu dans l'insertion pétreuse de la grande circonférence de la tente du cervelet, au niveau du bord supérieur du rocher, il se termine au niveau du tiers externe de celui-ci en s'abouchant dans le sinus latéral.

En conclusion : Le drainage veineux plus complexe de la fosse cérébrale postérieure obéit aux mêmes règles que le drainage sus-tentorial.

De façon directe ou indirecte, les veines du cortex cérébelleux et les veines du tronc cérébral rejoignant soit le sinus latéral, soit le sinus droit, soit le sinus pétreux supérieur (système de la veine pétreuse ou de la veine de Dandy, collecteur important de la région de l'angle du cervelet situé dans l'angle ponto-cérébelleux).

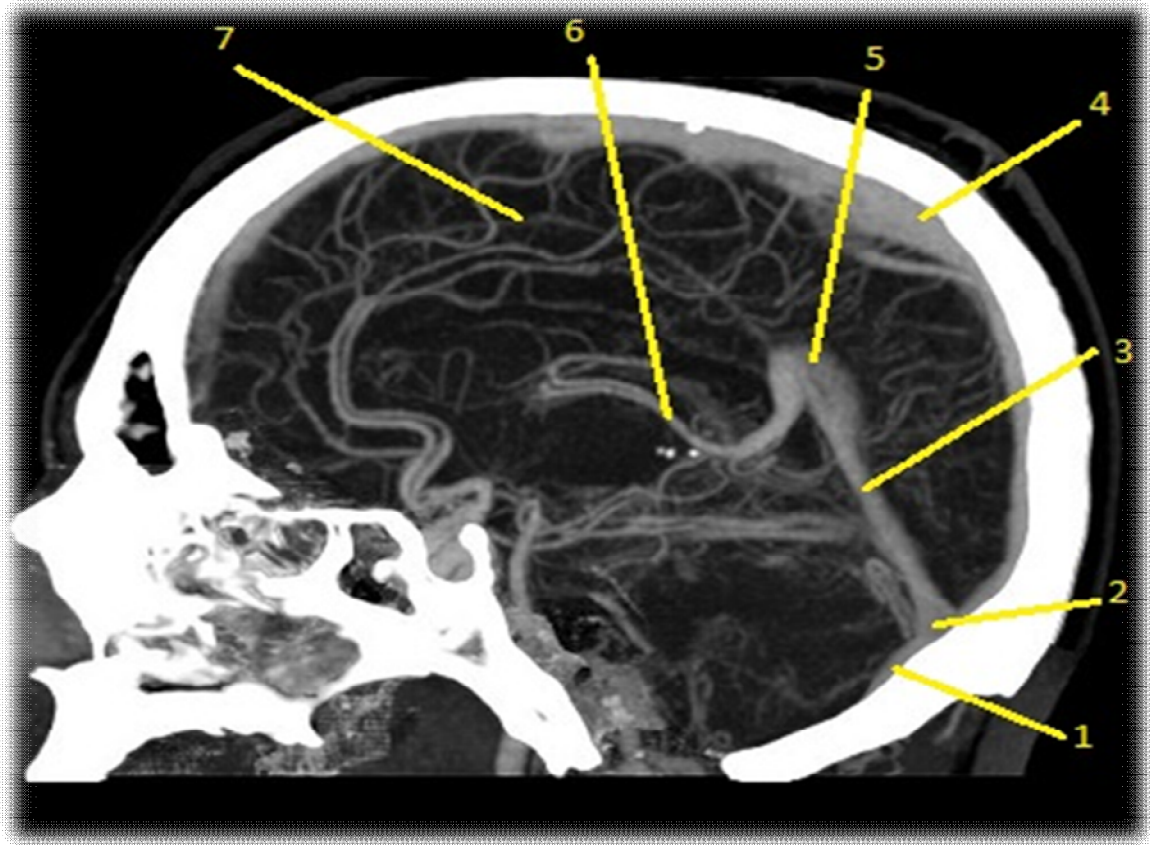
Au total, et quelle que soit la complexité du système veineux, il faut retenir que :

- les veines de drainage de l'encéphale aboutissent de façon directe ou indirecte à un sinus veineux, formation particulière contenue dans un dédoublement dure-mérien, généralement au contact d'une insertion osseuse.
- les territoires veineux ne sont pas superposables aux territoires artériels.
- les variations de trajet, d'origine et du nombre de veines sont encore plus grandes que pour les artères, et ces dernières relèvent de la variabilité interindividuelle humaine.



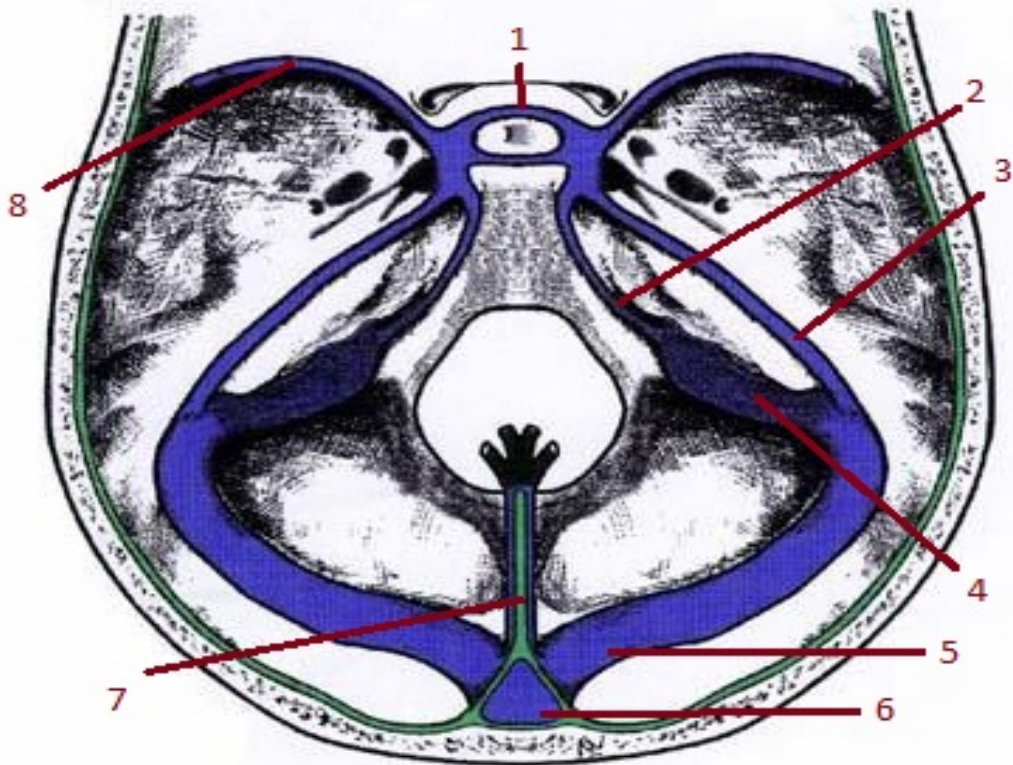
**Figure 5 : Schéma du temps Veineux de l'angiographie Carotidienne vue de Profil (26)**

*1-Torcular. 2-Sinus Transverse. 3-Golfe Jugulaire. 4-Veine Jugulaire interne. 5-Sinus Pétreux Supérieur. 6-Sinus Pétreux Inférieur. 7-Veine Basale (Veine de Rosenthal). 8-Sinus Caverneux. 9-Sinus Sphéno-Pariétal de Breschet. 10-Veine Cérébrale Interne. 11-Sinus Sagittal Inférieur. 12-Veine de Galien. 13-Sinus Sagittal Supérieur. 14-Sinus Droit. 15-Veines Corticales.*



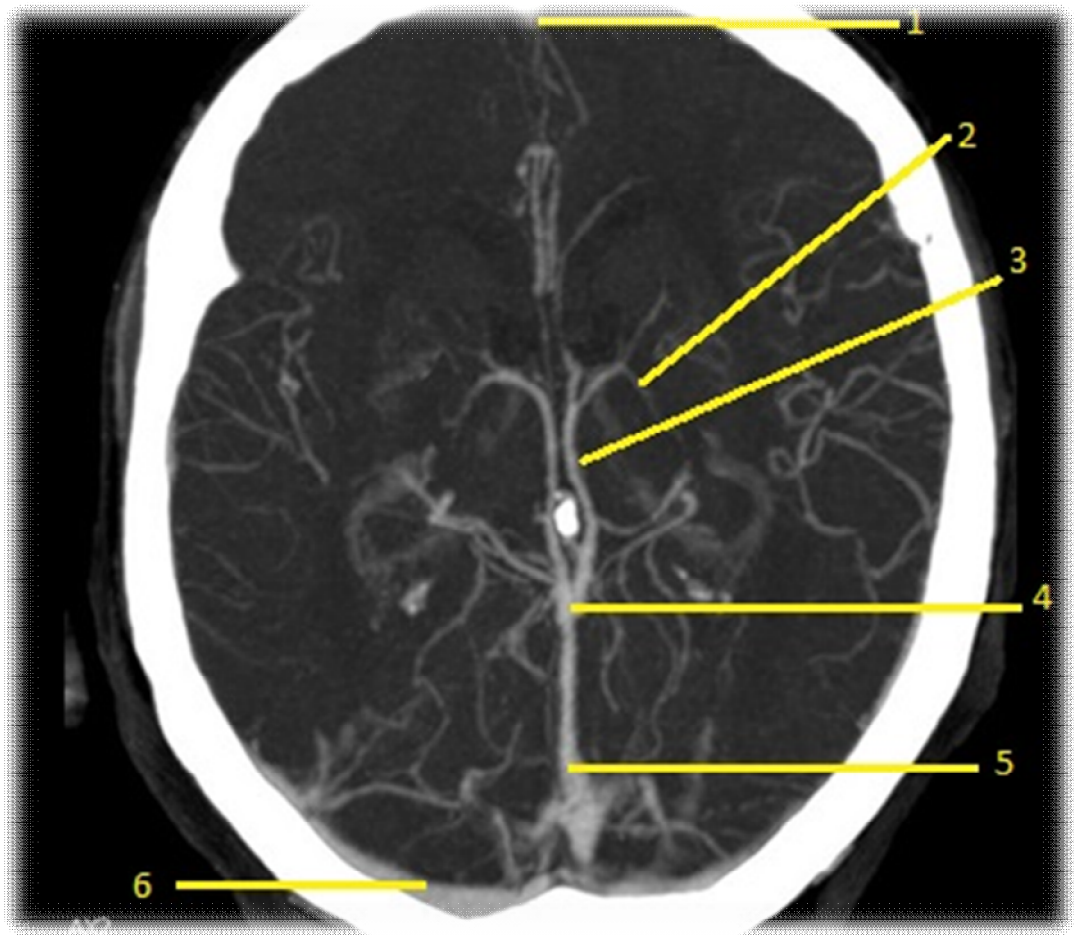
**Figure 6 : Coupe Sagittale Médiane en IRM Cérébrale (26)**

*1-Sinus Transverse. 2-Torcular. 3-Sinus Droit. 4-Sinus Sagittal Supérieur. 5-Ampoule de Galien. 6-Veine Cérébrale Interne. 7-Sinus Sagittal inférieur*



**Figure 7 : Schéma Axial avec Vue Supérieure sur les Sinus de la Base (26)**

*1-Sinus Caverneux. 2-Sinus Pétreux Inférieur. 3-Sinus Pétreux Supérieur. 4-Sinus Transverse (segment Sigmoidien). 5-Sinus Transverse. 6-Torcular. 7-Sinus Droit. 8-Sinus Sphéno-Pariétal de Breschet.*



**Figure 8 : Coupe Axiale (TDM Cérébrale) (26)**

*1-Sinus Sagittal Supérieur. 2-Veine Basale (ou de Rosenthal). 3-Veine Cérébrale Interne. 4-Ampoule de Gallien. 5-Sinus Droit. 6-Sinus Transverse.*

## 2. Physiopathologie des TVC

Les mécanismes physiopathologiques de la TVC sont les mêmes que ceux impliqués dans la thrombose veineuse profonde. Celle-ci pouvant être déclenchée par une blessure de l'endothélium vasculaire, une dilatation veineuse avec stase du flux sanguin veineux ou une hypercoagulabilité sanguine. C'est la « triade de Virchow ».

La diminution du flux veineux favorise la formation de thrombus par facilitation et augmentation de la concentration locale en facteurs de coagulation. Pour comprendre les symptômes et les signes de la thrombose veineuse cérébrale, deux mécanismes différents doivent être distingués :

- **La thrombose des veines cérébrales**, avec ses effets locaux provoqués par l'obstruction veineuse.
- **La thrombose des principaux sinus** responsable d'une hypertension intracrânienne.

Dans la majorité des cas, ces deux processus se produisent simultanément.

Dans le premier mécanisme, l'occlusion des veines cérébrales provoque un œdème localisé du cerveau et de l'infarctus veineux. Ce dernier peut fusionner et donner de grands hématomes, qui ont un aspect caractéristique au Scanner cérébral. Deux types d'œdème cérébral peuvent se développer :

- **Un œdème cérébral cytotoxique**, d'origine intracellulaire, causé par l'ischémie, qui endommage les pompes à membrane cellulaire dépendante de l'énergie, conduisant à un gonflement intracellulaire.

- **Un œdème cérébral vasogénique**, d'origine interstitielle, provoqué par une perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la fuite du plasma sanguin dans l'espace interstitiel.

L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré que les deux types d'œdèmes se produisent dans la thrombose veineuse cérébrale.

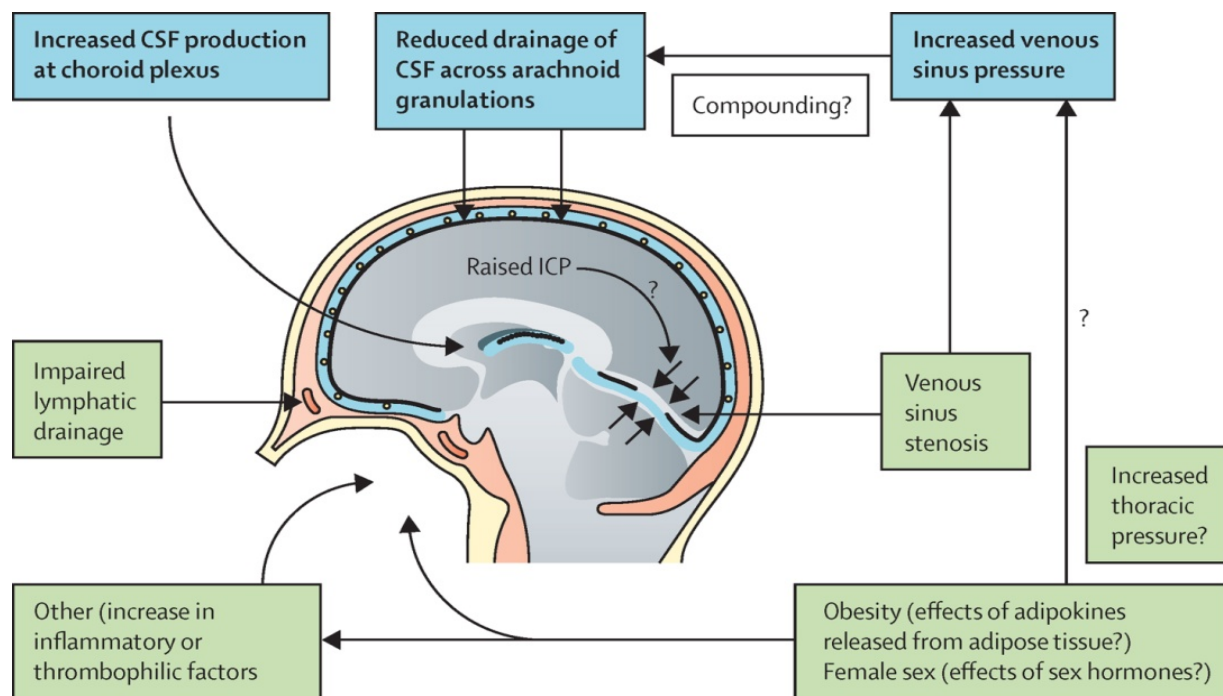
Le second mécanisme est le développement d'une hypertension intracrânienne à la suite d'une occlusion des principaux sinus veineux.

Normalement, le liquide céphalo-rachidien (LCR) est transporté depuis les ventricules cérébraux dans les espaces sous-arachnoïdiens à la base du cerveau, et de la surface du cerveau vers les villosités arachnoïdiennes de Pacchioni, où il est absorbé et drainé dans le sinus longitudinal supérieur.

La thrombose des sinus entraîne une augmentation de la pression veineuse, des troubles de l'absorption de LCR, et par conséquent, une augmentation de la pression intracrânienne [5].

Le cortex et la substance blanche adjacente sont alors le siège d'une congestion et d'une hémorragie, responsables d'une souffrance cérébrale.

Le fait que l'obstacle siège à la fin du trajet du transport du LCR et qu'aucun gradient de pression ne se développe entre les espaces sous-arachnoïdiens et les ventricules expliquent l'absence d'hydrocéphalie dans la majorité des cas.



**Figure 9 : Schématisation de la physiopathologie de la TVC (5)**

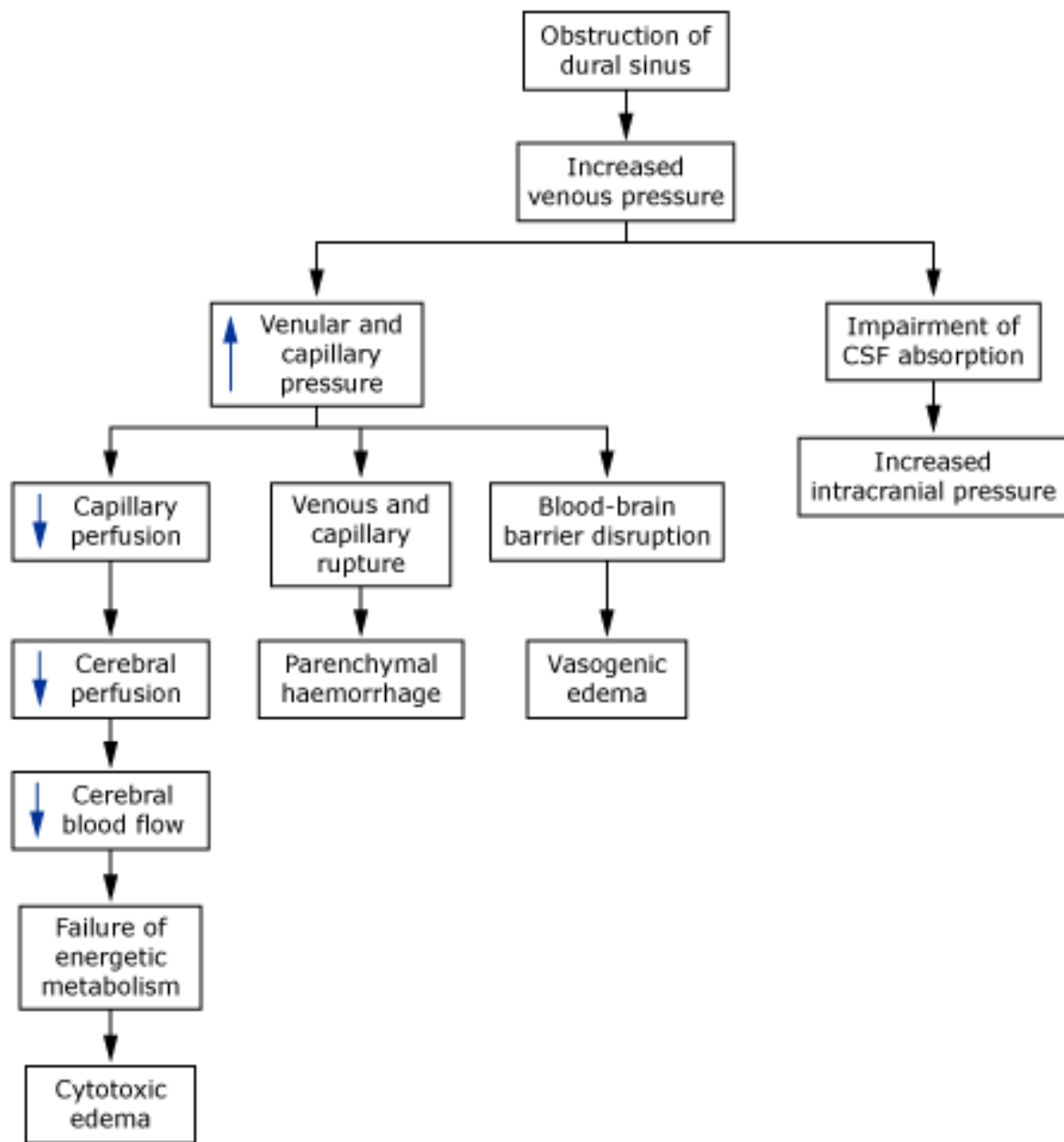
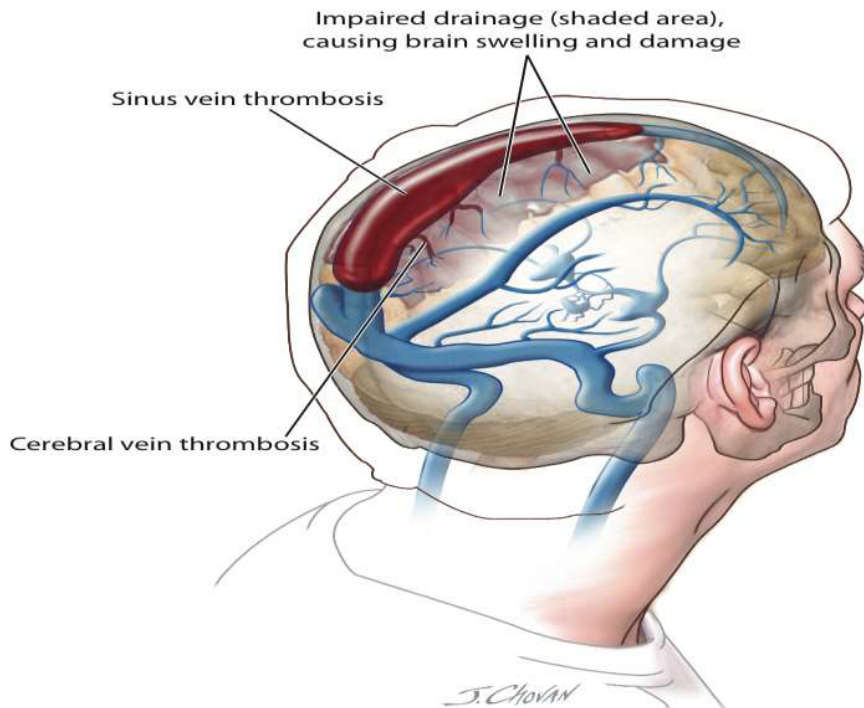
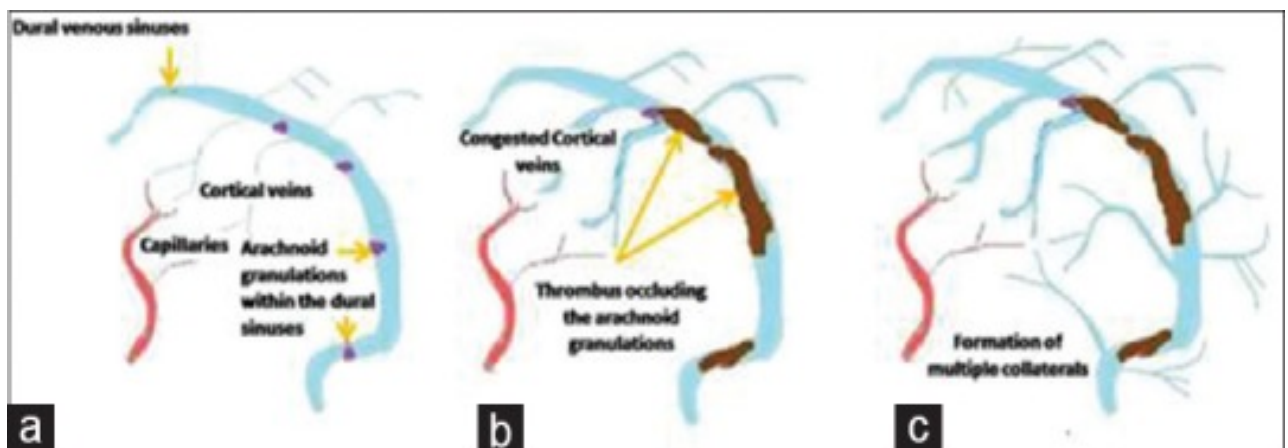


Figure 10 : Cascade physiopathologique de la TVC



**Figure 11 : Schéma montrant l'atteinte d'un sinus veineux et les dommages causés par l'installation de la TVC**



**Figure 12 : Physiopathologie de l'HTIC dans la TVC :**

- a) Granulations arachnoïdes de Paccioni principalement localisées au niveau des sinus sagittal supérieur et transverse – b) Thrombose occluant les granulations arachnoïdes et diminuant la réabsorption du LCR – c) Formation de réseaux capillaires collatéraux*

### 3. HEMOSTASE ET GROSSESSE :

Les modifications hormonales majeures de la grossesse entraînent des changements aux nombreux paramètres hématologiques.

Ces modifications plurifactorielles protègent les femmes enceintes d'une hémorragie pouvant être fatale au moment de la délivrance (27-29).

A l'inverse, elles les prédisposent aux complications thromboemboliques, car parallèlement aux modifications de l'hémogramme, les modifications de l'hémostase pendant la grossesse sont très importantes, associant un état d'hypercoagulabilité acquise à un état inflammatoire.

L'hypercoagulabilité est liée à une augmentation du taux des facteurs de coagulation procoagulants d'une part, et à une diminution de l'activité fibrinolytique et du taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation d'autre part. Elle augmente progressivement et est maximale à terme et dans le post-partum immédiat (30).

La connaissance de ces modifications est nécessaire au diagnostic et au traitement des complications de type hémorragique et/ou thrombotique des grossesses pathologiques (31).

#### a. Pendant la grossesse :

##### ▪ Modifications des plaquettes

Une diminution modérée du nombre des plaquettes est l'anomalie la plus communément observée. Selon différentes études, cette diminution physiologique varie de 7,3 % à 11,6 % (29, 32, 33), entre le cinquième mois et le terme, et n'entraîne pas de complication hémorragique (**Tableau 1**). Souvent désignée sous le terme de « **thrombopénie gestationnelle** », caractérisée par un

chiffre de plaquettes normal avant la grossesse, une correction spontanée après l'accouchement, l'absence de thrombopénie néonatale sa physiopathologie est discutée : dilution par augmentation du volume plasmatique, ou phénomène compensatoire à une destruction plaquettaire maximale pendant le troisième trimestre, comme en témoigne l'augmentation du volume plaquettaire moyen (34, 35). Ainsi, la grossesse est associée à une augmentation de la destruction plaquettaire, compensée en partie par une production accrue. Elle s'accompagne d'une hyperréactivité plaquettaire à divers agents agrégants, liée à une synthèse accrue de thromboxane A2 (36). Le diagnostic différentiel entre « thrombopénie gestationnelle » et thrombopénie immunologique n'est pas toujours aisé et repose sur un faisceau d'arguments en faveur de l'un ou de l'autre.

Le problème pratique est celui de l'indication de l'anesthésie péridurale, le seuil autorisant ce geste étant le plus souvent fixé à un taux de plaquettes supérieur ou égal à 80 G/l, le jour de l'accouchement.

#### ▪ **Modifications des facteurs de coagulation**

La plupart des facteurs de la coagulation augmentent pendant la grossesse, particulièrement le fibrinogène, le facteur VIII et le facteur Willebrand (VWF) (**Tableau 2**), alors que les inhibiteurs physiologiques et la capacité fibrinolytique diminuent. Les taux de fibrinogène et des facteurs VII, X, VIII et VWF augmentent progressivement au cours de la grossesse, avec un taux de multiplication par deux pour le fibrinogène et le facteur VIII, et par trois pour le VWF(37, 38). Le taux de VWF s'élève très précocement, dès la 10<sup>e</sup> ou 11<sup>e</sup> semaine de gestation(39). Par ailleurs, l'augmentation des taux des facteurs VII et X, pouvant atteindre 120 à 180%, est responsable du raccourcissement du temps de Quick observé à mi-grossesse et jusqu'au terme (37, 39). Les taux des

facteurs V et II ne varient pas pendant la grossesse (**Tableau 2**), alors que le taux du facteur XI diminue modérément, de 20 à 30 % (**Tableau 1**). Le facteur XIII, facteur stabilisant la fibrine, stable ou augmenté en début de grossesse, diminue ensuite, atteignant 50 % à terme (38, 39).

**Tableau 1 : Paramètres de l'hémostase diminuant pendant la grossesse (valeurs extrêmes, moyennes et déviations standard) (28)**

Paramètres	Semaines de grossesse			Post-partum		
	11 - 15	26 - 30	36 - 40	1 semaine	8 semaines	> 12 semaines
Fibrinogène (g/l)	3,6 (2,9-5,3)	3,9 (3,2-5,8)	4,6 (3,4-6,4)	4,8	2,6	2,7
Facteur VIII (%)	122 (53-833)	162 (67-528)	212 (75-570)	213	86	109
Facteur Will (%)	133 (56-313)	210 (80-492)	376 (133-1 064)	351	93	78
Facteur VII (%)	111 (60-206)	158 (75-332)	171 (87-336)	104	94	91
Facteur X (%)	103 (62-69)	119 (74-203)	127 (72-208)	101	91	92
Facteur V (%)	93 (46-188)	81 (34-195)	85 (39-184)	98	80	84
Facteur II (%)	125 (70-224)	120 (73-214)	115 (68-194)	110	106	107

**Tableau 2 : Paramètres de la coagulation augmentant ou restant stables pendant la grossesse et le post-partum (moyennes et valeurs extrêmes) (28)**

Paramètres	Semaines de grossesse		
	11 - 15	26 - 30	36 - 40
Plaquettes (G/l)	106 - 358	101 - 331	90 - 221
Facteur XI (%)	70 - 116	59 - 91	41 - 70
Protéine S activée (%)	62 - 112	43 - 70	32 - 60

### ▪ **Inhibiteurs physiologiques de la coagulation**

L'antithrombine n'est pas modifiée par les hormones; on observe cependant une baisse modérée, de 15 % environ, dans les dernières semaines de grossesse.

Cette diminution pourrait être le témoin de la formation physiologique de thromboses inter villeuses placentaires (40).

L'évolution de la protéine C est plus complexe, avec une augmentation au deuxième trimestre, suivie d'une diminution au troisième, puis d'une nouvelle augmentation dans le post-partum (41, 42).

À l'inverse, on note une diminution progressive et importante de la protéine S, voisine de 50 % à terme et persistant 2 mois dans le post-partum (Tableau 1).

Cette diminution concerne les deux formes de la protéine S plasmatique, la forme libre, seule active dans la régulation anticoagulante, et la forme totale inactive complexée à la C4b-binding protein (C4BP), protéine médiée par l'inflammation et de ce fait augmentée pendant la grossesse. Le déficit en protéine S libre n'est donc pas lié à l'augmentation de la C4BP et contribue très certainement à l'état d'hypercoagulabilité de la grossesse (41, 43).

Son association à l'augmentation des facteurs VIII, IX et X est responsable d'une résistance à la protéine C activée acquise de la grossesse, s'accroissant jusqu'au terme et plus prononcée chez les femmes ayant un déficit héréditaire en protéine S (44, 45).

### ▪ **Modification du système fibrinolytique**

La fibrinolyse est un phénomène physiologique, médié par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-pA), qui permet la redissolution des caillots de fibrine, maintenant la balance hémostatique nécessaire à la fluidité du sang.

La capacité fibrinolytique diminue progressivement au cours de la grossesse, pour être minimale au troisième trimestre (37). Cette hypofibrinolyse est en relation avec une augmentation du plasminogène parallèle à celle du fibrinogène, associée à une diminution de libération du t-pA et à une augmentation de ses inhibiteurs (en particulier le PAI-2 placentaire).

L'ensemble de ces modifications contribue très certainement à la prévention de l'hémorragie au moment de la séparation du placenta (37).

De façon en apparence paradoxale, le taux des D-dimères plasmatiques, qui devrait diminuer du fait de l'hypofibrinolyse, augmente progressivement tout au long de la grossesse pour atteindre des chiffres allant jusqu'à 1 000-1 200 ng/ml au terme (taux normal inférieur à 500 ng/ml) (46).

Cette augmentation est en fait le témoin de la formation excessive de caillots de fibrine, par excès de thrombine, entraînant une fibrinolyse réactionnelle physiologique(46, 47).

La production accrue de thrombine est maximale en fin de grossesse et contribue à la prévention de l'hémorragie de la délivrance (30, 47).

Elle est associée à une augmentation significative et progressive des marqueurs d'activation de la coagulation (fragments 1 et 2 de la prothrombine, complexes thrombine-antithrombine et D-dimères plasmatiques) dont les taux sont multipliés par 3 à 8 au troisième trimestre.

## **b. Pendant l'accouchement et le post-partum**

Le risque thrombotique est maximal dans le post-partum immédiat, et perdure pendant au moins trois semaines (37). Ce risque est multifactoriel : correction rapide de la thrombopénie, accentuation du déficit en PS et persistance d'un taux élevé de VWF et de fibrinogène (39, 48). Dans le même temps, les taux des facteurs de coagulation se normalisent (en 3 à 6 semaines en moyenne), ainsi que l'hypo fibrinolyse de fin de grossesse (30 minutes après la délivrance). Ainsi, le pic d'activité pro coagulante, pro plaquettaire et hypo fibrinolytique survient immédiatement après la séparation du placenta, et pendant les 3 heures du post-partum, objectivée par une importante augmentation du taux des D-dimères (30, 37).

La variation globale de ces paramètres impose donc un bilan biologique systématique devant un tableau faisant suspecter une TVC chez toute femme enceinte ou ayant déjà accouché.

## **4. LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT**

Le traitement anticoagulant est depuis longtemps le traitement de référence dans la prise en charge des maladies thromboemboliques.

Il repose sur différentes classes thérapeutiques.

### **a. Héparines**

#### **1. Médicaments**

On distingue :

- **l'Héparine standard Non Fractionnée (HNF)** : Héparine Sodique (voie intraveineuse) et Héparine Calcique (voie sous-cutanée) ;

- les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) : Enoxaparine (LOVENOX<sup>®</sup>), Tinzaparine (INNOHEP<sup>®</sup>), Nadroparine (FRAXIPARINE<sup>®</sup>), Daltéparine (FRAGMINE<sup>®</sup>), qui correspondent à une fraction plus réduite de la chaîne d'héparine ;

- les « apparentés » comme le Fondaparinux (ARIXTRA<sup>®</sup>), le Danaparoïde (ORGARAN<sup>®</sup>), ou la bivalirudine (ANGIOX<sup>®</sup>).

## ***2. Mode d'action et pharmacologie :***

L'HNF et les HBPM agissent en activant un anticoagulant physiologique présent dans le sang qui est l'antithrombine III (AT III).

Le Fondaparinux est un anti-Xa.

Après injection intraveineuse l'effet anticoagulant de l'HNF est immédiat.

La demi-vie de l'HNF est de l'ordre de 30 à 90 minutes.

Le maintien de l'activité anticoagulante désirée est donc obtenu soit en perfusant l'HNF en continu (Pousse Seringue Electrique - PSE), soit en pratiquant plusieurs injections sous-cutanées dans le nycthémère ( $\times 2$  ou  $\times 3$  pour la calciparine). Les HBPM qui ont une demi-vie plus longue s'administrent par voie sous-cutanée en une ou deux fois par jour en fonction de leur demi-vie.

Un bolus pour obtention d'un effet anticoagulant immédiat peut se faire par voie intraveineuse.

Le Fondaparinux qui a une demi-vie longue s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutanée une seule fois par jour.

L'HNF est éliminée en grande partie par une fixation sur les protéines, les cellules endothéliales et les macrophages, et pour une petite partie par le rein, alors que les HBPM et le Fondaparinux sont essentiellement éliminés par le rein.

Les HBPM et le Fondaparinux sont donc contre-indiqués lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Pour l'héparine standard, il existe un antidote qui est le sulfate de protamine qui doit être administré par voie intraveineuse (à la PSE Lente en environ 10 minutes).

Il neutralise instantanément l'action de l'héparine non fractionnée.

La dose à administrer dépend de la quantité d'héparine à neutraliser, de sa voie d'administration et du temps écoulé depuis sa dernière administration, puisque l'héparine est excrétée de façon continue. Dans l'idéal, la dose à administrer doit être déterminée en fonction des tests de coagulation, ou calculée à partir d'un test de neutralisation par la protamine. La protamine à dose excessive agit elle-même en tant qu'anticoagulant.

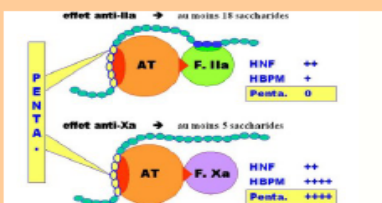
En général, 100 Unités Anti Héparine (U.A.H) soit 1 mg de sulfate de protamine permet habituellement de neutraliser environ 100 unités internationales (UI) d'héparine (soit entre 80 et 120 UI d'héparine). La dose de sulfate de protamine doit être réduite si plus de 15 minutes se sont écoulées depuis l'injection intraveineuse. Par exemple, si 30 à 60 minutes se sont écoulées depuis que l'héparine a été injectée par voie intraveineuse, une dose de 50 à 75 U.A.H de sulfate de protamine pour 100 UI d'héparine est recommandée. Si deux heures ou plus se sont écoulées, il conviendra d'administrer 25 à 37,5 U.A.H. de sulfate de protamine pour 100 UI d'héparine.

Le sulfate de protamine est utilisé avant une opération chirurgicale, après une dialyse rénale, après une intervention à cœur ouvert, en cas d'hémorragie excessive et en cas d'administration accidentelle d'une dose excessive d'héparine.

Il n'a aucune contre-indication connue hormis l'allergie au produit en lui-même, mais peut avoir de nombreux effets indésirables (fatigue, dorsalgies, nausées/vomissements, dyspnée, hypotension, bradycardie...)

Cet antidote est beaucoup moins efficace pour les héparines de bas poids moléculaire HBPM (**Tableau 3**).

**Tableau 3 : Caractéristiques des différentes héparines et apparentés (49)**

	- curatif : EP sans gravité et thromboses veineuses constituées	coagulopathies thromboses veineuses avec CI à l'HNF	
EI / tolérance	<p>1) <b>Accidents hémorragiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mineurs : hématurie, épistaxis</li> <li>- graves : hémorragies digestives, cérébrales, hématomes ...</li> <li>- facteurs favorisants : surdosage, âge, IR, interactions médicamenteuses, lésion préexistante ...</li> </ul> <p>2) <b>Thrombocytoses :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plaquettes &gt; 500 000</li> <li>- asymptomatique</li> <li>- Régression à l'arrêt</li> <li>- hyperstimulation de la moelle ?</li> </ul> <p>3) <b>Réactions cutanées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HSR immédiate ou retardée</li> <li>- nécrose cutanées</li> </ul>		- Idem que pour les héparines
CI	- IR sévère pour l'HBPM		<p><b>Communes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome hémorragique</li> <li>- HTA sévère non contrôlée</li> <li>- ATCD de TIH immuno allergique</li> </ul> <p><b>NB :</b> l'antidote de l'héparine est le sulfate de protamine</p>
Interactions médicamenteuses et précautions	<p>1) <b>Liées au risque hémorragique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspirine et AINS par agression de la muqueuse gastrique et inhibition plaquettaire</li> <li>- héparines, AVK, dextran 40 par inhibition plaquettaire</li> </ul> <p>2) <b>Liées au risque d'hyperkaliémie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diurétiques épargneurs de K (antagonistes de l'aldostérone)</li> <li>- sels de K<sup>+</sup></li> <li>- IEC</li> <li>- AINS</li> <li>- ciclosporine ...</li> </ul>		- Idem que pour les héparines
Surveillances biologiques	<p><b>HNF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TCA</li> <li>- héparinémie : 0,2-0,5 U/mL</li> <li>- Test à pratiquer 2h avant et si TCA = 1,5N</li> </ul>	<p><b>HBPM</b></p> <p>1) <b>en prophylaxie :</b> aucune surveillance</p> <p>2) <b>en curatif :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosage de l'activité anti Xa</li> <li>- A J2, 3-4h après injection</li> <li>- N : 0,1-0,4 UI/mL</li> </ul>	- RAS
Spécialité	<p><b>Héparines</b></p> <p>mucopolysaccharides de longueur et de PM variable (3000-30 000)</p> <p><b>HNF</b> Héparine calcique (Calciparine) Héparine sodique</p> <p><b>HBPM</b> Enoxaparine (Lovenox) Dalteparine (Fragmine)</p>		<p><b>Fondaparinux</b></p> <p>Pentasaccharadine synthétique</p> <p><i>Arixtra</i></p>
Mode d'action	- Activité anti Xa et anti IIa	- Activité anti Xa > activité anti IIa	 <p>- Interruption du processus de coagulation par inhibition spécifique du Xa</p> <p>- pas d'action sur le IIa et l'agrégation plaquettaire</p>
Pharmacocinétique	<p>- <b>résorption :</b> ≈ 100%</p> <p>- <b>métabolisme :</b> hépatique</p> <p>- <b>1/2 vie :</b> variable</p> <p>1-2h pour les HNF</p> <p>4h pour les HBPM</p> <p>- <b>élimination :</b></p> <p>système réticulo endoplasmique pour les HNF</p> <p>urinaire pour les HBPM, car elles sont trop grosses pour traverser le filtre glomérulaire et le placenta</p>		<p>- <b>résorption :</b> ≈ 100%</p> <p>- <b>métabolisme :</b> hépatique</p> <p>- <b>1/2 vie :</b> 17-21h</p> <p>- <b>élimination :</b> urinaire</p>
Indications actuelles	<p><b>HNF</b></p> <p><b>Accidents thrombo emboliques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaxie en médecine, chir et hémodialyse</li> </ul>	<p><b>HBPM</b></p> <p><b>Accidents thrombo emboliques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaxie en chir</li> <li>- curatif en phase aiguë : IDM et angor instable</li> <li>embolies artérielles</li> </ul>	RAS

### 3. Posologie

Les posologies curatives de l'héparine non fractionnée pour obtenir un effet anticoagulant rapide sont de l'ordre de 80 UI/kg (environ 5 000 UI en bolus pour un poids de 70 kg), puis de 18 UI/kg/h (30 000 UI/24 h à la PSE pour un poids de 70 kg). Les posologies curatives des HBPM sont fonction du poids du sujet ( $100 \text{ U anti-Xa/kg} \times 2/\text{j}$ ).

Par exemple  $0,8 \text{ mL} \times 2$  pour l'énoxaparine pour un poids de 80 kg.

Ceci implique d'obtenir le poids du malade avec la plus grande précision.

### 4. Surveillance

L'effet thérapeutique de l'HNF se mesure par le temps de céphaline activée (TCA) qui doit être prolongé entre deux à trois fois par rapport à celui du témoin et/ou par l'activité anti-Xa (entre 0,5 et 0,8/mL). Le premier TCA doit être fait vers la 5e heure après la situation du traitement. Les doses d'héparine sont adaptées par rapport à ce TCA qui sera surveillé au moins une fois par jour

**Tableau 4 : Ajustement des doses d'héparine en IV en fonction du TCA (49)**

TCA (seconde)	Chgt (dose/24 h)	Action supplémentaire
< 45	+ 6 000 U	Bolus 5 000 U
46-54	+ 3 000 U	/
55-85	0	/
86-110	- 3 000 U	Stop SAP 1 h
> 110	- 6 000 U	Stop SAP 1 h

(SAP = Seringue AutoPousse = PSE)

Sauf exception, l'activité thérapeutique des HBPM n'a pas besoin d'être mesurée si elle est prescrite de façon correcte en fonction du poids et en l'absence d'insuffisance rénale.

Dans les cas où cela peut être nécessaire (âge avancé, insuffisance rénale modérée, petit poids ou obésité), il faut la mesurer 3 à 4 heures après l'injection (si 2 injections par jour), 4 à 6 heures après l'injection (si 1 injection par jour), après la deuxième ou troisième injection.

### ***5. Indications***

Les héparines sont des anticoagulants d'action rapide, utilisées dans toutes situations où une anticoagulation urgente est nécessaire :

- Traitement des affections thromboemboliques (Embolie Pulmonaire, Thrombophlébite Cérébrale, Thrombose des veines profondes..) ;
- Troubles du rythme nécessitant un traitement anticoagulant, le plus souvent en attente de l'efficacité des anticoagulants oraux ;
- Syndrome coronarien aigu.

Les HBPM sont largement utilisées en prévention de la thrombose veineuse en contexte chirurgical ou médical à risque thromboembolique.

### ***6. Effets indésirables de l'héparinothérapie***

Le principal effet indésirable lié à l'effet recherché reste les complications hémorragiques.

Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont une complication classique mais rare de l'héparinothérapie, il s'agit d'un phénomène immuno-allergique.

Une ostéoporose, une alopécie, une élévation des transaminases, un priapisme, une insuffisance surrénalienne aiguë sont des complications rares des héparines.

## **7. Héparinoïdes et apparentés**

- Danaparoïde : Orgaran®

L'Orgaran® est essentiellement utilisé chez les patients présentant ou ayant présenté une TIH et qui ont une nécessité de traitement anticoagulant.

Le principe est de substituer l'héparine, qui aura induit la TIH, par un autre anticoagulant SC ou IV non allergisant afin de couvrir la période à risque de complications thrombotiques et/ou en attendant l'efficacité des AVK qui auraient été introduits.

Les posologies de l'Orgaran® sont complexes et relèvent du domaine des spécialistes.

- Bivalirudine : Angiox®

La bivalirudine est un anticoagulant IV essentiellement utilisé lors des angioplasties coronaires.

### **b. ANTIVITAMINES K**

#### **1. Médicaments**

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants administrables par voie orale et utilisables pour des traitements de longue durée.

Le plus utilisé dans le monde est la warfarine (Coumadine®) qui devrait rester l'AVK de référence.

La fluindione (Previscan®) est très utilisé en France.

L'acénocoumarol (Sintrom®) est plus utilisé au Maroc, mais a l'inconvénient de devoir s'administrer en théorie en deux fois par jour.

## 2. Mode d'action

Les antivitamines K bloquent au niveau hépatique la synthèse des facteurs II-VII-IX et X de la coagulation.

Ils inhibent aussi la synthèse de la protéine C et de la protéine S qui sont deux anticoagulants physiologiques circulants.

Les AVK ont un délai d'action long inhérent à la demi-vie longue de certains cofacteurs vitamine K dépendants comme le facteur IX (90 heures).

Leur pleine efficacité nécessite donc trois à cinq jours de prise.

La Coumadine® et la fluindione sont des AVK de demi-vie longue, l'acénocoumarol est un AVK de demi-vie courte (**Tableau 5**).

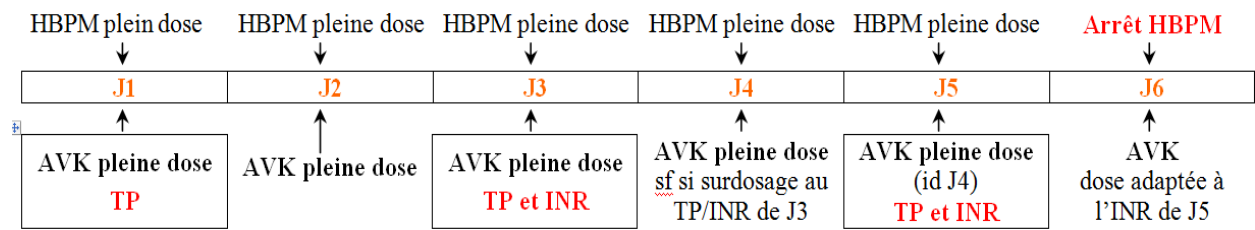
**Tableau 5 : Principaux médicaments AVK (49)**

AVK	Demi-vie	Durée effet	Comprimé
Pharmacologie			
Coumadine®	35–45 h	96–120 h	2 et 5 mg
Fluindione	30 h	48 h	20 mg
Sintrom®	8–9 h	36–48 h	4 mg
Mini-sintrom®			1 mg

## 3. Relais héparine-AVK

Les AVK ne pouvant être efficaces rapidement, ils doivent être dans la majorité des cas précédés par un traitement par héparine (HNF, HBPM ou fondaparinux). Dans ce schéma, sauf exception, l'introduction de l'AVK doit se

faire précocement dès J1, sachant que l'AVK ne sera pas efficace avant 4 à 6 jours (**Figure 5**).



**Figure 13 : Schéma classique du relai HBPM – AVK (50)**

Cette introduction précoce de l'AVK permet de :

- raccourcir la durée du traitement par héparine et donc l'hospitalisation ;
- diminuer l'incidence des TIH.

Les deux conditions d'arrêt de l'héparine sont :

- au moins 4 à 5 jours de chevauchement ;
- 2 INR efficaces à 24 heures d'intervalle.

#### 4. Surveillance au long cours

La surveillance de l'effet thérapeutique des antivitamines K se fait par la mesure de l'INR (international normalized ratio).

Il est calculé en se basant sur le Temps de Quick (TQ) en obéissant à la formule suivante :

$$INR = \left( \frac{TQ_{patient}}{TQ_{Témoin}} \right)^{ISI} \quad \text{Avec :}$$

- $TQ_{patient}$  : le temps de Quick mesuré pour le plasma du patient à tester ;
- $TQ_{Témoin}$  : le temps de Quick témoins (TP = 100 %) ;
- $ISI$  : l'indice de sensibilité international spécifique du réactif thromboplastine utilisé.

L'INR n'a pas d'unité. Il est, par définition, indépendant du réactif utilisé, et plusieurs mesures successives, faites dans des laboratoires différents ou avec des machines d'auto-mesure, sont du même ordre de grandeur.

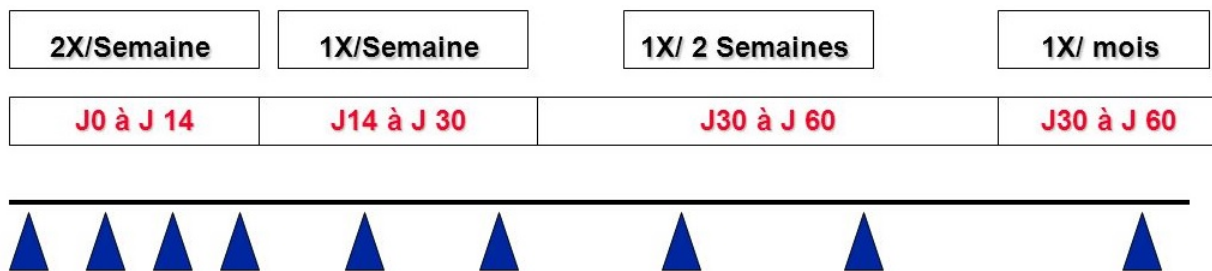
La valeur normale sans traitement de l'INR est de 1, la valeur cible de l'INR pour un patient qui sera correctement anticoagulé par AVK se situera pour la plupart des indications entre 2 et 3. Il existe de rares indications où l'INR doit être plus élevé, entre 3 et 4.5, mais ceci relève du domaine des spécialistes (prothèses valvulaires mécaniques par exemple).

La surveillance de l'INR doit être très rigoureuse lors de l'instauration du traitement afin d'éviter un sous-dosage mais surtout un surdosage.

Elle sera espacée au fur et à mesure de l'équilibration du traitement mais doit se faire au minimum une fois par mois lors des traitements au long cours (**Figure 6 et Tableau 6**).

**Tableau 6 : Délai d'action des AVK (25)**

Durée d'action	DCI	Nom commercial	Demi-vie (h)	Délai d'action (h)	Dose par comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)
Courte	Acénocoumarol	Sintrom®	8	18-24	4	4-8
	Acénocoumarol	Minisintrom®	1			
Moyenne	Fluindione	Previscan®	31	24-48	20	20-40
Longue	Warfarine	Coumadine®	35-45	36	2 ou 5	4-10



**Figure 14 : Fréquence de surveillance des INR (51)**

Une éducation thérapeutique pour faire participer le malade à son traitement est indispensable (éviter les coprescriptions, connaître les seuils d’alerte des résultats d’INR, faire appel si saignement, prévenir tout médecin de ce traitement au long cours...).

Les AVK possèdent deux antidotes qui sont :

- le PPSB (initiale des 4 facteurs de la coagulation vitamine K dépendant déprimés par les AVK : Proconvertine – Prothrombine – facteur Stewart – facteur antihémophilique B) qui agit très rapidement ; et/ou
- la vitamine K qui antagonise leurs effets en quelques heures.

Les AVK sont tératogènes et donc contre-indiqués lors de la première partie du premier trimestre de la grossesse.

### **5. Posologie**

Il n’existe pas de dose prédéfinie certaine pour obtenir l’efficacité thérapeutique recherchée.

La dose de départ est une dose « d'approche » (les doses moyennes approximatives efficaces pour chaque AVK sont connues) : 5 à 7 mg de Coumadine® et 10 à 20 mg de fluindione.

La dose de croisière doit être adaptée en fonction des INR obtenus.

Les AVK sont très liés aux protéines plasmatiques, tout traitement qui vient s'y fixer à leur place pourra interférer.

Le métabolisme des AVK peut être accéléré ou ralenti par des co-prescriptions.

Certains traitements dont on connaît la grande interférence avec les AVK sont strictement contre-indiqués, comme le miconazole (Daktarin®) ou la phénylbutazone (Butazolidine®).

## ***6. Indications***

- Fibrillation atriale (FA).
- Traitement et prévention de la MTEV et de l'EP.
- Patients porteurs de valve cardiaque mécanique.
- Certaines complications de l'infarctus du myocarde (anévrisme du ventricule gauche, thrombus) ou de l'insuffisance cardiaque.

### ***a. Situations à risque hémorragique et AVK***

Les patients traités par AVK peuvent avoir besoin de bénéficier d'un geste à risque hémorragique.

Dans ces conditions, les règles sont :

- la plupart des gestes (à risque hémorragique modéré) peuvent se faire sans interruption de l'AVK (petite chirurgie/soins dentaires/certaines ponctions biopsies...) en vérifiant préalablement que l'INR soit dans la limite basse de la fourchette ;
- lorsque le risque hémorragique est plus important, on peut :
  - arrêter l'AVK pendant 3 à 4 jours afin de tendre à normaliser l'INR le jour de la procédure et reprendre le traitement le soir même. Ceci est indiqué pour une TVP ou une EP au-delà du troisième mois du traitement ou pour une FA à faible risque embolique,
  - faire un relais par héparine en arrêtant l'AVK 4 à 5 jours avant et en le reprenant après l'acte (sous couverture par héparine le temps que l'INR soit efficace). Ceci est indiqué pour une TVP ou une EP récente (< 3 mois), pour une FA à risque embolique élevé ou chez les porteurs de valves mécaniques ;
- les relais par héparines, s'ils peuvent paraître rassurants, sont en fait source de complications tant hémorragiques que thrombotiques et ne doivent pas être systématiques (Tableau 7).

**Tableau 7 : Recommandations HAS : conduite à tenir pour des actes programmés à risque hémorragique chez des patients sous AVK (52)**

Jour de l'intervention	Actions thérapeutiques	INR
J-7/J-10		Contrôle zone thérapeutique
J-5	➤ Dernière prise de fluindione ou de warfarine	
J-4	➤ Pas de prise AVK	
J-3	➤ 1ère dose HBPM curatif le soir ou ➤ HNF S.C. le soir (200 UI/kg)	
J-2	➤ HBPM curatif en SC ou HNF x 2 à 3/J (400 UI/kg)	
J-1	➤ Hospitalisation systématique <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBPM (arrêt 24h avt chir)</li> <li>• HNF SC: arrêt 8 à 12h avt chir</li> <li>• HNF IV: arrêt 4 à 6h avt chir</li> </ul>	Contrôle INR Si INR > 1,5: 5 mg vit K peros
J0	➤ Chirurgie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si absence risque hémorragique: HBPM ou HNF à dose curative 6h après chir</li> <li>• Si risque hémorragique: reprise HBPM ou HNF à dose prophylactique ou CM</li> </ul>	
J+1	➤ Si risque hémorragique: comme précédemment	
J+2	➤ Reprise héparine HBPM ou HNF à dose curative	

### c. NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)

#### 1. Mode d'action

Les nouveaux anticoagulants oraux sont des antithrombotiques qui inhibent le facteur II ou le facteur X (anti-IIa ou anti-Xa).

Leur développement a été favorisé par la difficulté à la gestion des AVK.

#### 2. Médicaments

Actuellement trois de ces nouveaux anticoagulants oraux ont une autorisation de mise sur le marché : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®).

D'autres sont en cours de développement.

Ces nouveaux anticoagulants oraux sont de prescription facile, ils diffèrent cependant dans leurs propriétés pharmacologiques.

- Le dabigatran est éliminé essentiellement par le rein, ce qui le contre-indique chez tous les patients avec une fonction rénale altérée.
- Le rivaroxaban a une élimination rénale de l'ordre de 33 %.
- L'apixaban a une élimination rénale de 22 %.

L'évaluation de la fonction rénale reste un impératif à l'institution du traitement puis régulièrement dans le suivi.

Compte tenu de leur demi-vie différente, le nombre de prise par jour diffère (deux fois par jour pour le dabigatran et l'apixaban, une fois par jour pour le rivaroxaban).

Des interférences médicamenteuses existent avec tous les NACO et doivent être connues, d'autant plus qu'il n'y a pas, contrairement aux AVK, de moyen biologique simple de quantifier une augmentation ou une diminution de leur effet.

L'efficacité de ces NACO est rapide (environ 2 heures après la première ingestion).

Un patient vu en consultation pour une indication établie (TVP ou EP ou FA) peut recevoir le NACO et sera tout de suite efficacement anticoagulé.

Ce bouleversement de l'institution d'un traitement anticoagulant ne doit pas pour autant faire galvauder leurs indications.

### 3. *Surveillance*

Il n'existe pas actuellement de test biologique qui puisse de façon fiable vérifier l'efficacité thérapeutique de ces anticoagulants oraux (Tableau 8).

**Tableau 8 : Avantages et inconvénients des NACO par rapport aux AVK (49)**

Avantages des NACO versus AVK	Inconvénients des NACO versus AVK
Action rapide <i>per os</i>	Accumulation possible si insuffisance rénale
Pas de surveillance biologique de l'effet	Pas d'antidote (à ce jour)
Moins d'hémorragie intracrânienne	Vérification difficile de la compliance
Simplicité de mise en route du traitement	

En revanche, la plupart des tests de coagulation (TCA/TP/INR...) sont perturbés par la prise de NACO.

Ceci est important à savoir pour éviter de fausses interprétations. Il n'existe pas actuellement d'antidote spécifique.

### 4. *Indications et posologies*

Les indications actuelles sont différentes en fonction de chaque molécule et évolutives (Tableau 9).

**Tableau 9 : Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque hémorragique) des NACO (53)**

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 2 gélules en 1 prise/jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé en 1 prise/jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois/jour	1 gélule 2 fois/jour	-	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé en 1 prise/jour	1 comprimé en 1 prise par jour	Situations à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois/jour	1 comprimé 2 fois/jour
Traitement de la Thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois/jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé/jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AAS <sup>1</sup> seul ou avec de l'AAS <sup>1</sup> plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	2 prises/jour	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronarien aigu ; AAS : acide acétylsalicylique

Prévention TEV post-chirurgie		Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique en cas de FA	
PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour	PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	XARELTO 15 mg 1 comprimé en 1 prise par jour	ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp)</li> <li>◆ Âge 75-79 ans</li> <li>◆ Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>◆ Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Age ≥ 80 ans</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL) en association à au moins une des caractéristiques suivantes :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- poids corporel ≤ 60 kg</li> </ul> </li> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>

Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

## d. Thrombolytiques

### 1. Médicaments et mode d'action

Les thrombolytiques sont des médicaments qui ont pour objectif de lyser les caillots déjà constitués.

Ce sont des activateurs de la fibrinolyse physiologique et en particulier du plasminogène.

La streptokinase et l'urokinase sont les premiers thrombolytiques qui ont été commercialisés.

L'urokinase comporte un risque allergique.

L'altéplase (Actilyse®), le reteplase (Rapilysin®), le ténecteplase (Métalyse®) sont des thrombolytiques de nouvelle génération.

La demi-vie de la ténecteplase est relativement longue permettant une administration simplifiée en un seul bolus intraveineux.

## **2. Indications**

Ces médicaments sont administrés par voie intraveineuse dans des conditions très précises :

- l'infarctus du myocarde datant de moins de 6 à 12 heures lorsqu'il n'y a pas de possibilité d'angioplastie (essentiellement en France par les SAMU en préhospitalier) ;
- l'accident vasculaire cérébral vu dans les 4 h 30 après exclusion d'une cause hémorragique ;
- l'embolie pulmonaire grave ;

## **3. Surveillance**

Leur efficacité s'accompagne d'un risque hémorragique important qui doit faire « peser » leur indication.

Le risque d'hémorragie intracérébrale est de l'ordre de 0,7 à 1 %.

Lors d'un traitement par thrombolytique les tests classiques de la coagulation (TCA/TP) seront perturbés pendant toute la durée de l'effet du médicament.

La surveillance des saignements cliniques et infracliniques est de rigueur (point de ponction artériel/voie veineuse/sonde urinaire...).

Un groupage sanguin systématique afin d'éviter une perte de temps en cas de saignement grave est justifié.

#### **4. *Contre-indications***

Les contre-indications sont particulièrement importantes à respecter.

Elles consistent logiquement en toutes circonstances qui pourraient accentuer le risque de saignement : certaines de ces situations peuvent être « contournées » lorsque le risque vital est en jeu (EP massive) :

- allergie connue au produit ;
- patients ayant un risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère... ;
- poussée ulcéreuse (< 6 mois) ;
- intervention de chirurgie générale (< 10 jours) ;
- intervention de chirurgie vasculaire (< 1 mois) ;
- traumatisme grave ou ponction récente de gros vaisseaux non compressibles ;
- réanimation cardiopulmonaire prolongée ;
- anévrisme ou malformation artérielle ou veineuse, malformation vasculaire cérébrale ;
- HTA non contrôlée (> 200 mmHg) ;
- AVC étendu (< 6 mois) ;
- traitement associé par AVK ;
- insuffisance hépatique sévère ;

- péricardite aiguë et endocardite aiguë ou subaiguë ;
- grossesse

#### **e. Accidents des anticoagulants**

##### **1. Accidents liés à l'administration d'héparines**

- Accident hémorragique lié à l'héparine

###### *- Fréquence*

La fréquence des accidents hémorragiques au cours d'un traitement par héparine varie de 1 à 4 % lors d'un traitement curatif, et de 1 à 2 % lors d'un traitement préventif.

Les facteurs associés à la survenue d'un accident hémorragique sont l'âge, le sexe féminin, un faible poids corporel, l'intensité et la durée de l'anticoagulation.

Les comorbidités suivantes sont également susceptibles de favoriser la survenue d'un accident hémorragique :

- pathologie digestive ou cérébrale à risque hémorragique ;
- insuffisance hépatocellulaire ;
- traumatisme ou chirurgie récente ;
- thrombopénie ;
- troubles congénitaux de la coagulation à risque hémorragique ;
- insuffisance rénale surtout pour les HBPM.

L'administration associée d'un autre antithrombotique (AVK, antiagrégants plaquettaire) augmente le risque.

- Tableau clinique

- Surdosage biologique asymptomatique : TCA > 3 fois le témoin ou héparinémie élevée pour les HNF, activité anti-Xa élevée pour les HBPM.

- Anémie typiquement microcytaire ferriprive sans hémorragie apparente.

- Hématome ou hémorragie extériorisée grave ou non grave.

- Traitement préventif des accidents hémorragiques liés aux héparines

Le respect des règles de prescriptions des héparines est l'élément fondamental de la prévention des accidents hémorragiques liés aux héparines :

- adaptation correcte des doses en fonction du poids ;

- surveillance quotidienne du TCA en cas de traitement par HNF ;

- contre-indication des HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère ;

- prescription prudente des HBPM chez les sujets âgés du fait de leur fonction rénale souvent altérée ;

- respect des contre-indications pouvant entraîner un risque hémorragique.

- Conduite à tenir en cas d'accidents hémorragiques liés aux héparines

- Évaluation de la gravité : examen clinique, recherche de signes de choc hémorragique, dosage hémoglobine et hématocrite.

- En cas d'accident mineur : adaptation des posologies et surveillance clinique et biologique.

- En cas d'accident majeur :
  - mettre en balance le risque hémorragique et le risque entraîné par l'arrêt du traitement anticoagulant (chez les porteurs de valve mécanique, par exemple);
  - remplissage intraveineux par des macromolécules puis compensation des pertes sanguines par transfusion de concentrés de culots globulaires si nécessaire;
  - évaluer l'intérêt de l'administration de l'antidote de l'héparine : le sulfate de protamine.

- Thrombopénies induites par les héparines (TIH)

- Définition et généralités

On distingue deux types de thrombopénies survenant chez des patients traités par HNF ou HBPM :

- la thrombopénie de type I (thrombopénie précoce), bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complication thrombotique et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine ;

- la thrombopénie de type II, potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive vers J7–J10, qui est la thrombopénie immuno-allergique à l'héparine (ou TIH).

La TIH est induite par des anticorps qui reconnaissent dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire (PF4) modifié par l'héparine.

En découle une activation plaquettaire intense, ainsi qu'une activation de la coagulation pouvant aboutir paradoxalement à des thromboses veineuses et/ou artérielles.

Le risque de la TIH est donc thrombotique et non hémorragique (sauf CIVD associée).

La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes et de la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps.

- Épidémiologie

- La véritable incidence de la TIH est méconnue. De l'ordre de 1 à 3 % pour les plus pessimistes. Sa gravité mérite néanmoins qu'elle soit bien connue.

- La fréquence des TIH chez les patients traités par HNF est plus élevée en milieu chirurgical qu'en milieu médical.

- La fréquence est plus élevée en chirurgie cardiaque et orthopédique.

- Les TIH chez les patients traités par HBPM sont très rares mais possibles (fréquence très inférieure à 1 %).

- Le délai de survenue de la TIH est typiquement de 5 à 8 jours, après le début de l'héparinothérapie.

Ce délai peut être plus court (dès le premier jour du traitement) chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les trois mois précédents.

Il peut aussi être plus long, notamment avec les HBPM (pouvant atteindre plus de trois semaines).

- Tableau clinique

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), le diagnostic de TIH doit être évoqué devant :

- numération plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup> (ou 100 giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (de 30 à 50 % selon les recommandations) sous traitement par héparine ;
- apparition de thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine ;
- résistance à l'héparinothérapie et/ou extension du processus thrombotique initial ;
- survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie peu après l'arrêt de l'héparine. La thrombopénie est comprise entre 30 et 70 giga/L chez 80 % des patients.

Une coagulopathie de consommation (CIVD) est rapportée dans 10 à 20 % des cas.

Les thromboses veineuses profondes sont les plus fréquentes.

Les thromboses artérielles peuvent toucher l'aorte abdominale et ses branches.

Lorsqu'une embolectomie est pratiquée, l'aspect de thrombus blanc (riche en plaquettes) est très caractéristique d'une TIH.

Les complications neurologiques surviennent chez 9,5 % des patients (accidents vasculaires cérébraux ischémiques, thromboses veineuses cérébrales...).

La peur de la TIH est à l'origine de la surveillance de la numération plaquettaire demandée depuis longtemps (numération plaquettaire avant traitement, puis 2 fois par semaine à partir du 5<sup>e</sup> jour).

Cette surveillance n'ayant pas fait la preuve de son efficacité est actuellement remise en question au moins avec les HBPM (incidence de TIH beaucoup plus faible).

- Conduite à tenir devant une suspicion de TIH

- Confirmer la thrombopénie par prélèvement sur tube citraté et/ou prélèvement capillaire et contrôle sur lame (éliminer une thrombo-agglutination).

- Éliminer une autre cause de thrombopénie (infectieuse, médicamenteuse...).

- Test immuno-enzymatique (ELISA) à la recherche d'anticorps anti-PF4 (leur valeur prédictive négative est meilleure que leur valeur prédictive positive) ou tests fonctionnels d'activation plaquettaire avec des plaquettes de volontaires sains.

La décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate doit être prise dès qu'il y a suspicion de la TIH et ne peut attendre les résultats de la biologie.

- Conduite à tenir devant une TIH confirmée :

- hospitalisation : rechercher une complication thrombotique infraclinique ;

- arrêt de toute source d'héparine (attention aux flushs héparinés des cathéters artériels). Si le patient ne présente pas d'indication de traitement anticoagulant à doses dites curatives :

- traitement par danaparoïde sodique systématique au moins à dose prophylactique et au minimum jusqu'à correction de la numération plaquettaire ;

- envisager le relais par AVK (début à petite dose) en cas de prévention prolongée ;

- les hirudines, lépirudine (Refludan®) et désirudine (Revasc®) sont un autre traitement de substitution mais moins souvent utilisées ;

- numération plaquettaire au moins une fois par jour jusqu'à normalisation de la numération plaquettaire. La cinétique de la numération des plaquettes (dont la normalisation doit intervenir en quelques jours) après arrêt de l'héparine est le meilleur argument pour confirmer la TIH ;

- déclaration obligatoire au centre régional de pharmacovigilance ;

- délivrance d'une « carte de TIH » au patient qui notifie cet antécédent. Si le patient présente une thrombose artérielle ou veineuse :

- traitement par danaparoïde sodique ou lépirudine à doses curatives ;

- idem pour le reste.

#### - Prévention

La prévention primaire des TIH repose sur deux principes :

- durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par AVK ou utilisation des NACO lorsque AMM ;

- utilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux dans les indications démontrées.

## **2. *Accidents liés aux antivitamines K***

### **- Fréquence**

Les AVK sont la première cause iatrogène d'hospitalisation avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux.

Il faut distinguer les surdosages constatés par la surveillance biologique (sans saignement) et les surdosages qui se démasquent par un saignement.

### **- Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique**

- Le plus souvent, prise en charge ambulatoire.
- La prise en charge est fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (Tableau 10).
- La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR au-dessus de la fourchette thérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

**Tableau 10 : Conduite à tenir devant un surdosage en AVK chez un patient  
asymptomatique (Recommandations de la HAS) (49)**

INR mesuré	INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible 3 (fenêtre 2,5–3,5 ou 3–4,5)
INR < 4	Pas de saut de prise  Pas d'apport de vitamine K  Adaptation de la posologie	
4 < INR < 6	Saut d'une prise	Pas de saut de prise
	Pas d'apport de vitamine K  Adaptation de la posologie  lors de la reprise du traitement	Pas d'apport de vitamine K  Adaptation de la posologie
6 < INR < 10	Arrêt du traitement par AVK  1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>  Adaptation de la posologie  lors de la reprise du traitement	Saut d'une prise  Un avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>  Adaptation de la posologie  lors de la reprise du traitement
INR > 10	Arrêt du traitement par AVK  5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte)  Adaptation de la posologie  lors de la reprise du traitement	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandés

*a. Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques*

- Définition d'une hémorragie grave
  - Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
  - Instabilité hémodynamique (collapsus).
  - Nécessité d'un geste hémostatique (ou chirurgical).
  - Nécessité de transfusion de culots globulaires.
  - Hémorragie de localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est considérée comme non grave.

- Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave
  - Une prise en charge ambulatoire est le plus souvent réalisable en cas d'hémorragie rapidement contrôlable.
  - Mesure de l'INR réalisée en urgence.
  - En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites précédemment sont recommandées (Tableau 10).
  - La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.
- Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave
  - Prise en charge hospitalière. Arrêt des AVK.
  - Mesure de l'INR en urgence. Mais mise en route du traitement sans attendre le résultat.
  - Utilisation des antidotes :

- Assurer le traitement habituel d'une hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires...). La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical ou endoscopique doit être rapidement évaluée.
- Surveillance biologique :
- Repeser l'indication ultérieure des AVK. Si nécessité de traitement anticoagulant impérative : relais par héparine en attendant.
- la vitamine K qui nécessite quelques heures de délai d'action ;
- les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, aussi appelés PPSB, Kaskadil® et Octaplex®), délai d'action très bref mais action courte donc nécessité de vitamine K concomitante.
- réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP ;
- si l'INR reste  $> 1,5$ , une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR est recommandée ;
- mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis 1/j pendant la période critique.
- Conduite à tenir chez le polytraumatisé
  - Mesure de l'INR en urgence.
  - La même conduite est recommandée que celle à tenir devant les hémorragies graves ou non graves selon la gravité et la nature du traumatisme.
  - En cas de traumatisme crânien : hospitalisation au moins 24 heures et réalisation d'un scanner cérébral en urgence.

### 3. *Accident liés aux NACO*

Les prescriptions des NACO sont en augmentation.

Devant un accident hémorragique sous NACO, la conduite à tenir actuelle est :

- hospitalisation ;
- mesures habituelles devant une hémorragie : conditionnement/traitement médical voir chirurgical si nécessaire du saignement...

En attendant des antidotes spécifiques : le FEIBA (mélange de PPSB et de facteur VIII) est actuellement le traitement antagoniste conseillé.

A noter qu'il existe peu de données concernant les NACO, ce chapitre est donc encore en pleine évolution.

## **IV. Diagnostic et Tableau clinique :**

### **1. Données épidémiologiques :**

#### **a. Incidence**

Auparavant, l'incidence de la TVC était étudiée sur la base des données recueillies sur des séries de cas autopsiques (54) ; l'incidence de la mortalité de la maladie était estimée entre 20% et 50%, soit une incidence de 0.1 à 0.2 cas de TVC par 100 000 habitants.

Toutefois, les données retrouvées dans des études réalisées plus récemment aux Pays-Bas et en Australie ont démontré que l'incidence actuelle est 10 fois plus élevée que celle estimée dans les études plus anciennes (de 1.3 à 1.6 par 100 000 habitants) (55, 56).

Cette incidence est probablement plus élevée dans les pays asiatiques et ceux du moyen orient, dû au fait qu'une grande partie des TVC décrits dans la littérature dans ces pays sont associés à un contexte de grossesse et d'infection.

Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence pourrait en partie s'expliquer par une meilleure connaissance des facteurs de risque, mais surtout par l'évolution dans le domaine de l'imagerie, contribuant à l'identification de cas moins graves et de façon plus précoce qu'auparavant. Il s'agit probablement du facteur contributif le plus important (57, 58).

#### **b. Age et facteurs de risques :**

La majorité des adultes ayant développé une TVC ont entre 20 et 50 ans, et seuls moins de 10% de ces individus ont plus de 65 ans (2).

Chez les jeunes et les adultes d'âge moyen, la TVC est 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

Ce sex-ratio, fortement asymétrique, est le résultat de facteurs de risque spécifiques au sexe féminin, notamment la prise de contraceptifs oraux, la grossesse et le post-partum (3, 4).

Le risque de développer une TVC chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux est augmenté d'environ 6 fois. Ce risque est encore plus accru si ces femmes sont obèses (59).

Il existe un grand nombre de facteurs de risque, à la fois transitoires et permanents, qui ont été associés à la TVC dans la littérature. (Tableau 11)

La thrombophilie héréditaire, les affections inflammatoires et les tumeurs sont des facteurs de risque de thrombose veineuse. Une association entre la TVC et les déficits les plus fréquents de thrombophilie héréditaire (en protéine C, en protéine S, en antithrombine III, en facteur V de Leiden...) ont été rapportés dans la littérature (60).

Certaines situations et facteurs de risque augmentent spécifiquement le risque de développer une TVC, notamment les traumatismes crâniens, les malformations artério-veineuses, les interventions neurochirurgicales et les infections de la tête et de la sphère ORL (61, 62).

Il est à noter que la prévalence des facteurs de risque varie considérablement d'un pays à l'autre.

La déshydratation, la grossesse, le post-partum et les infections sont les causes les plus retenues pour la TVC dans les pays d'Asie et du Moyen-Orient, mais ces dernières représentent moins de 15% dans les grandes études internationales et européennes (7, 23, 24, 58, 63).

Dans les pays méditerranéens et du Moyen-Orient, la maladie de Behçet est une cause importante de TVC (64).

Dans l'ensemble, un facteur de risque associé peut être identifié dans environ 85% des cas (7, 23).

**Tableau 11 : Facteurs de risque permanents et transitoires des TVC (65)**

<b>Catégorie de risqué</b>	<b>Facteur de risque</b>	<b>Prévalence chez les patients avec TVC</b>	<b>Type d'études</b>
<b>Facteurs de risque permanents</b>			
<b>Thrombophilie héréditaire</b>	<b>Thrombophilie héréditaire (total)</b>	<b>34-41 %</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Thrombophilie par mutation du facteur V</b>	<b>9-13%</b>	<b>Cas-témoins</b>
	<b>Thrombophilie par mutation G20210A du gène de la prothrombine</b>	<b>9-21 %</b>	<b>Cas-témoins</b>
	<b>Déficit en antithrombine</b>	<b>3%</b>	<b>Cas-témoins</b>
	<b>Déficit en protéine S</b>	<b>2-3%</b>	<b>Cas-témoins</b>
	<b>Déficit en protéine C</b>	<b>2-5%</b>	<b>Cas-témoins</b>
	<b>Maladies de système</b>	<b>Cancer</b>	<b>7%</b>
<b>Syndromes myéloprolifératifs</b>		<b>2-3%</b>	<b>Cohorte</b>
		<b>2-3%</b>	<b>Cohorte</b>
<b>Maladie de behçet</b>		<b>1%</b>	<b>Cohorte</b>
<b>Pathologie thyroïdienne</b>		<b>2%</b>	<b>rapports de cas</b>
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>		<b>1%</b>	<b>Séries de cas</b>

	<b>Syndrome des antiphospholipoides</b>	<b>6-17%</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Syndrome néphrotique</b>	<b>1%</b>	<b>rapports de cas</b>
	<b>Sarcoïdose</b>	<b>&lt; 1%</b>	<b>rapports de cas</b>
	<b>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</b>	<b>Non disponible</b>	<b>Séries de cas</b>
<b>Autres</b>		<b>2%</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Obésité</b>	<b>23%</b>	<b>Cas-témoins</b>
<b>Facteurs de risque relatifs</b>			
<b>Spécifiques au sexe féminin</b>	<b>Contraception orale</b>	<b>54-71%</b>	<b>Cas-témoins</b>
	<b>Grossesse et post-partum</b>	<b>11-59%</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Traitement hormonal substitutif</b>	<b>4%</b>	<b>Cohorte</b>
<b>Iatrogénique</b>	<b>Ponction lombaire</b>	<b>2%</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Intervention neurochirurg</b>	<b>1%</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Cathéter veineux jugulaire</b>	<b>1%</b>	<b>Cohorte</b>
<b>Autres</b>		<b>8-11%</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Anémie</b>	<b>9-27%</b>	<b>Cas-témoins</b>
	<b>Traumatisme crânien</b>	<b>1-3%</b>	<b>Cohorte</b>
	<b>Hypotension intracrânienne spontanée</b>	<b>Non disponible</b>	<b>rapports de cas</b>
	<b>Déshydratation</b>	<b>2%</b>	<b>Cohorte</b>

(Les estimations des prévalences fournies sur ce tableau ont été récupérées sur deux grandes études de cohorte de patients ayant eu une TVC et sur des données provenant d'études contrôlées qui ont examiné certains facteurs de risque en particulier (7, 23))

## **2. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CORRELATION CLINICO-TOPOGRAPHIQUE**

Les symptômes présentés par les différents patients atteints d'une TVC sont très variables.

En général, Une TVC doit être suspectée lorsqu'un patient développe des symptômes et signes associant à des degrés divers :

- **une hypertension intracrânienne** : céphalées, vomissements, œdème papillaire, troubles de la conscience et/ou
- **un déficit neurologique focal** et/ou
- **des crises épileptiques.**

**Tableau 12 : Signes cliniques par ordre de fréquence dans la TVC (65)**

<b>Céphalées</b>	<b>70-90%</b>
<b>Crises convulsives</b>	30-40%
<b>L'œdème papillaire</b>	30-60%
<b>Déficits moteurs focaux</b>	30-50%
<b>Aphasie</b>	15-20%
<b>Troubles de l'état mental</b>	15-25%
<b>Coma</b>	5-15%
<b>Troubles du mouvement.</b>	Rare

Les céphalées sont les plus fréquentes et, habituellement, il s'agit du premier symptôme de TVC. Il est rapporté par 70 à 90% des patients dans différentes études. Elles n'ont pas des caractéristiques ni de profil évolutif spécifiques (7, 8, 24, 58, 66).

Certains patients rapportent des céphalées en coup de tonnerre, imitant l'hémorragie sous-arachnoïdienne (67).

Dans le post-partum, La survenue de céphalées est observée chez environ 15 % des parturientes dans les jours qui suivent un accouchement avec ou sans analgésie péri médullaire (68, 69). Dans une autre étude de cohorte prospective sur les céphalées du post-partum (70), il a été constaté que 39% des femmes avaient présenté des céphalées pendant les premières semaines du post-partum.

En général, elles sont plus fréquentes dans les trois premières semaines du post-partum avec un pic de fréquence et d'intensité au cours de la première semaine, surtout chez la multipare (71), et la plupart de ces céphalées sont des céphalées primitives, traitées et cédant généralement par l'administration de paracétamol, d'analgésiques ou d'anti-inflammatoires, en plus d'une bonne hydratation.

Les céphalées post-brèche dure-mérienne (CPBDM) sont des céphalées secondaires, et constituent un des diagnostics différentiels de la TVC. Comme leur nom l'indique, elles résultent d'une brèche accidentelle de la dure-mère, lors de la réalisation d'une ponction lombaire ou une analgésie péridurale au cours du travail par exemple. L'inexpérience de l'opérateur, l'utilisation d'un mandrin gazeux pour la recherche de l'espace péridural ainsi que les ponctions multiples sont des facteurs de risque. La ponction accidentelle de la dure-mère avec une aiguille de Tuohy est responsable de céphalées dans environ 70 à 85 %

des cas en post-partum (72). Le jeune âge, la taille de l'aiguille, et le sexe féminin sont des facteurs reconnus influençant le risque de CPBDM (la grossesse n'étant probablement qu'un facteur intercurrent) (72). Les CPBDM apparaissent majoritairement dans les 48 premières heures post-brèche et avant le 6e jour post-brèche (73).

Les CPBDM ont un caractère postural net : elles se majorent ou n'apparaissent qu'en orthostatisme et diminuent ou disparaissent avec le décubitus. La station debout ou assise prolongée est difficile voire impossible. Les CPBDM sont bilatérales et fréquemment aggravées par les mouvements de la tête. Elles sont souvent sévères, et invalidantes. Elles sont volontiers associées à des nausées (60 %), des vomissements (24 %), une raideur de nuque (43 %), des troubles visuels (13 %) et des troubles auditifs (12 %) (74).

Le diagnostic de TVC peut être très difficile à distinguer d'une CPBDM. En effet, plusieurs auteurs (75, 76) rapportent des cas de thrombophlébite cérébrale traités initialement comme des brèches dure-mériennes par blood patch, ou même d'authentiques brèches qui se sont compliquées secondairement de thrombophlébite cérébrale. La symptomatologie clinique peut être très proche et le caractère postural des céphalées est possible dans le cas d'une thrombophlébite cérébrale.

Etant donné que les céphalées sont le symptôme le plus fréquemment retrouvé dans le tableau clinique des TVC, et souvent le plus ancien, leur présence seule et l'absence de tout autre signe neurologique, posent de réelles difficultés diagnostiques vu la panoplie d'étiologies possibles.

Les crises épileptiques symptomatiques aiguës, se produisant durant les deux premières semaines suivant le diagnostic, sont présentes chez 30 à 40% des patients. Cette proportion est nettement plus élevée que dans la phase aiguë des AVC artériels (2 à 9%) et des hémorragies intracérébrales spontanées (8 à 14%) (77-83).

Environ 80% des crises épileptiques symptomatiques aiguës se produisent avant d'établir le diagnostic (84).

Les signes et symptômes d'une TVC peuvent varier en fonction de la topographie de la thrombose veineuse.

Selon l'étude ISCVT (7) qui a englobé un total de 624 patients, les atteintes les plus fréquentes étaient celles du sinus sagittal supérieur (66 %) et du sinus transverse (64 %), suivis de l'atteinte du sinus droit (11 %), des veines profondes (7%) puis du sinus caverneux (3 %).

Dans une étude menée à l'hôpital Lariboisière de Rennes en 2011 (85) , englobant un total de 450 cas, les atteintes les plus retrouvées par ordre décroissant étaient celles des sinus transverses (droit, gauche ou les 2 – 79%) sinus sagittal supérieur (52%), du sinus droit (18%), des veines profondes (17%) et du sinus caverneux (2%). Il est à noter qu'une atteinte des veines corticales a été retrouvée dans 60 % des cas.

Toutefois, la variation interindividuelle de l'anatomie veineuse cérébrale ainsi que la fréquente association de thromboses de plusieurs sinus et veines rendent difficile une corrélation clinico-topographique précise, comme dans l'ischémie cérébrale artérielle.

La plupart des patients présentent une constellation de signes et de symptômes qui peuvent être regroupés en quatre entités (62, 86) :

- La première entité comporte les patients ayant une symptomatologie d'hypertension intracrânienne (HTIC) ; ils présentent souvent des céphalées de tension (fréquemment accompagnées de nausées et/ou de vomissements), un œdème papillaire, une diminution de l'acuité visuelle et parfois des acouphènes.
- Deuxièmement, les patients présentant une thrombose du système veineux superficiel cérébral avec des lésions parenchymateuses ; ils présentent généralement des déficits neurologiques focaux, souvent combinés à des crises épileptiques.
- En troisième lieu, les patients avec des thromboses au niveau du système veineux profond cérébral ; ces patients développent souvent un œdème bilatéral des ganglions de la base, qui peut entraîner des troubles mentaux, une paralysie du regard, une encéphalopathie diffuse, voire un coma. Dans de très rares cas, une TVC peut en effet être profonde et faire apparaître des troubles moteurs (87)
- Enfin, les patients avec thrombose des sinus caverneux : les thrombus ayant cette localisation peuvent entraîner une douleur de l'orbite, un chémosis, un ptosis et une ophtalmoplégie (62, 86).

La recherche d'une TVC doit faire partie du bilan systématique du « syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne » dont elle représente l'un des diagnostics différentiels (88).

Dans certains cas, la TVC peut avoir une présentation inhabituelle, qui rend encore plus difficile le diagnostic.

Ainsi, le patient peut développer (89) des troubles d'allure psychiatrique (la TVC constituant le principal diagnostic différentiel de la psychose puerpérale durant la grossesse et le post-partum), une hémorragie sous arachnoïdienne, une atteinte isolée des nerfs crâniens, des acouphènes pulsatiles, un accident ischémique transitoire (90) ou enfin des phénomènes visuels d'allure migraineuse (91).

Enfin, il faut toujours penser à évoquer facilement le diagnostic de TVC chez toute femme en fin de grossesse et en période de post-partum, devant tout tableau incluant une symptomatologie neurologique, même si ce dernier n'est pas flagrant comme dans le cas de céphalées isolées, car le pronostic vital est en jeu.

### **3. L'imagerie cérébrale**

Les progrès de l'imagerie non invasive permettent actuellement un diagnostic précoce de TVC, et donc une meilleure prise en charge.

Dans certains cas, il est nécessaire de faire plusieurs examens pour pouvoir affirmer le diagnostic.

#### **a. Tomodensitométrie (TDM) Cérébrale et Angio-TDM**

Cet examen apparaît comme un examen de débrouillage, réalisé en première intention vu sa facilité d'accès.

Malgré cela, il ne permet pas toujours de porter le diagnostic de TVC à lui seul, mais il permet d'éliminer d'autres pathologies et permet donc le diagnostic différentiel.

Il est à noter que le scanner reste normal chez 4 à 25% des patients ayant une TVC prouvée, en particulier en cas d'hypertension intracrânienne isolée (92, 93), mais il ne permet pas d'exclure le diagnostic de TVC.

Il peut montrer des signes directs et/ou indirects d'une thrombose veineuse, mais ces derniers sont le plus souvent non spécifiques.

### **1. Signes Directs :**

- **Signe du Delta ou du triangle vide** : [Figure 5]

Il s'agit du meilleur signe direct, visible sur TDM après injection du produit de contraste.

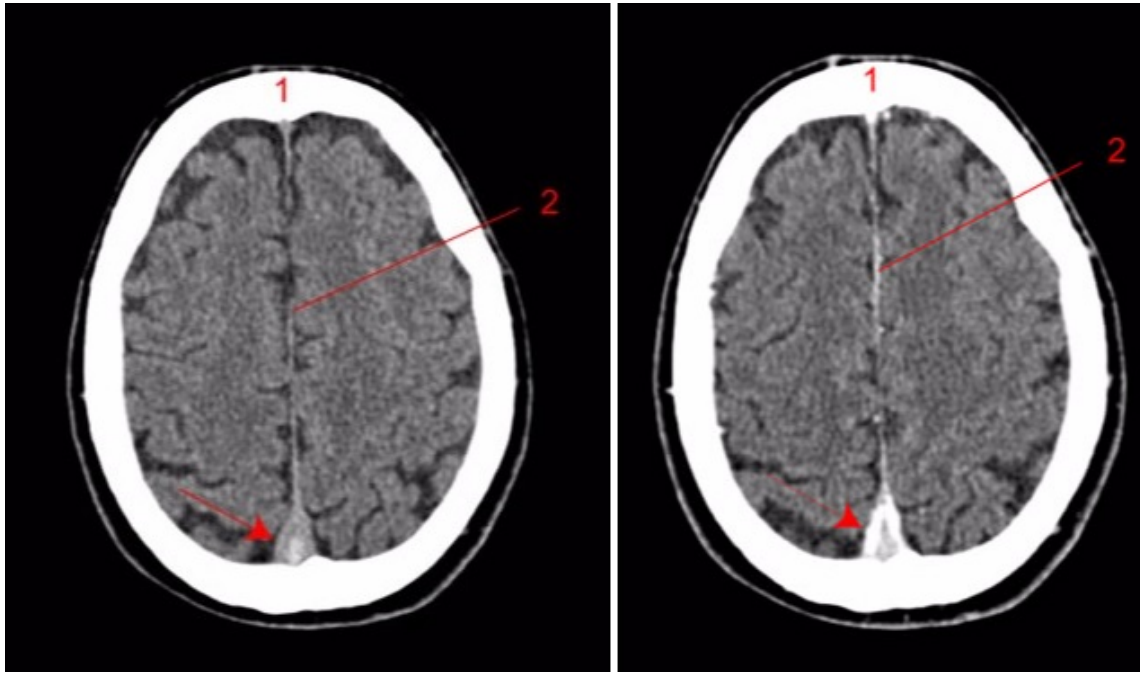
Il est clairement visible la deuxième semaine après le début des signes cliniques, mais peut être visible dès le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour.

Il est présent dans environ 20 à 25 % des cas, mais cette fréquence est variable selon les études (92-95).

Il témoigne essentiellement d'une thrombose du Sinus sagittal Supérieur (SSS), mais il peut se voir dans d'autres localisations, notamment au niveau des Sinus transverses (ST), du Sinus Droit (SD) ou de la veine de Galien.

Il apparaît comme une aire hypodense (correspondant au Thrombus) entourée d'une prise de contraste (correspondant aux veines collatérales dilatées), et doit être visible sur plusieurs coupes pour être pathognomonique.

Il existe par ailleurs de faux positifs (Division haute du SLS, Hémorragie sous-arachnoïdienne, Hématome sous-dural de petite taille adjacent au sinus dural) et de faux négatifs (Mauvaise qualité du matériel, prise de contraste du thrombus en voie d'organisation, non opacification de la paroi du sinus du fait d'une mauvaise circulation collatérale).



**Figure 15 : TDM cérébrale, coupe axiale avant et après injection de produit de contraste (à gauche C-, à droite C+) (96)**

*1-Pôle Frontal. 2-Faux du cerveau. Flèche-Thrombose du SLS apparaissant spontanément et discrètement hyperdense (à gauche) / Thrombose du SLS qui montre une partie centrale beaucoup plus hypodense que la périphérie (à droite) → Signe du delta*

- **Le Thrombus Frais :**

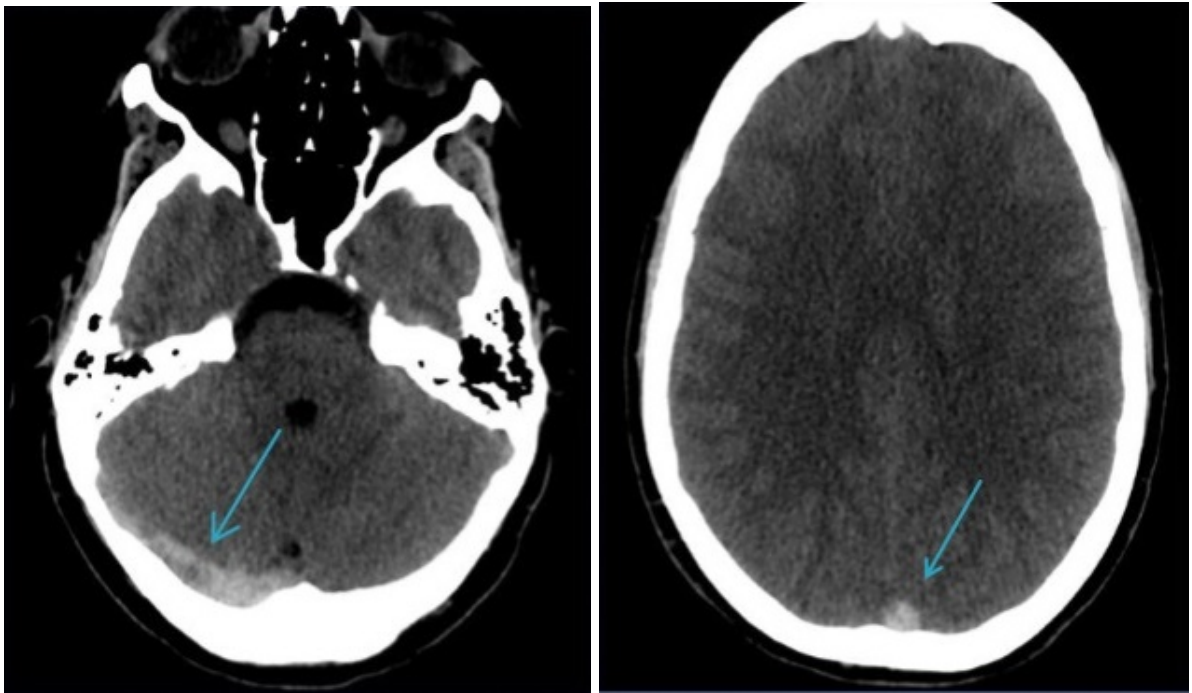
Il s'agit d'un signe direct peu sensible, rarement retrouvé (2 à 25 % des cas, fréquence variable dans les différentes études), et donc peu spécifique (95).

Il apparaît sous forme d'une hyperdensité spontanée à l'endroit de la thrombose.

Il est présent sur plusieurs coupes, sauf lorsque la veine est parallèle au plan de coupe (Sinus droit, veine cérébrale interne).

Ce signe est visible au niveau du SLS, de la veine de Galien et des veines corticales.

Il s'agit d'un signe bref, car il disparaît quand le thrombus devient isodense, après une à deux semaines.



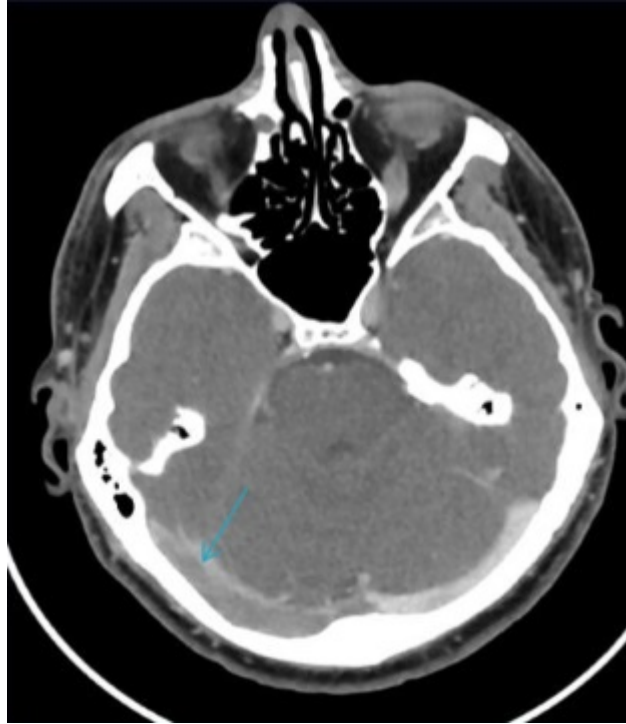
**Figure 16 : TDM cérébrale en C-**

*A gauche* coupe axiale montrant un aspect hyperdense spontané du sinus transverse droit évoquant une thrombose. *A droite* coupe axiale montrant le sinus sagittal supérieur thrombosé.

- **Le rehaussement anormal de la tente du cervelet ou de la faux du cerveau :**

Ce signe est rarement présent, il est retrouvé dans 5 à 19 % des cas (93, 94)

- **Le défaut endoluminal**



**Figure 17 : Angio-TDM cérébrale, Coupe native axiale**  
*montrant un defect endoluminal du sinus transverse droit évoquant une thrombose.*

## **2. Signes Indirects :**

Les signes indirects de TVC visibles sur la TDM cérébrales nous donnent une idée sur le retentissement parenchymateux de la thrombose, il s'agit de :

- **L'infarctus veineux :**

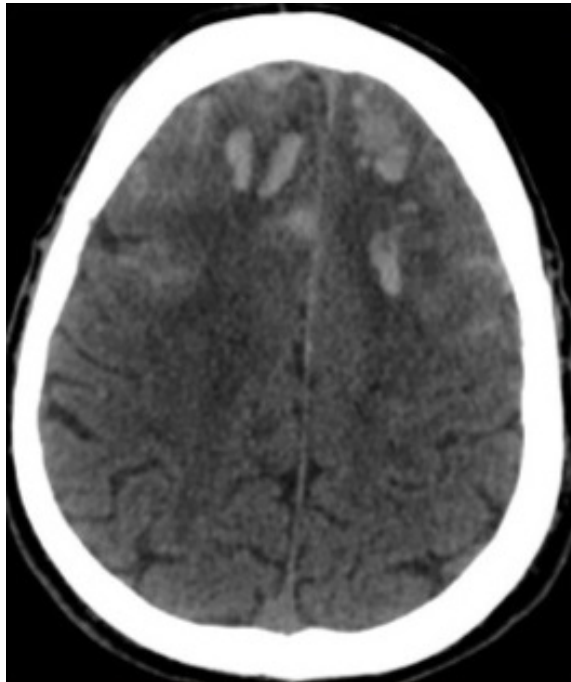
Présent dans environ 30 % des cas (90, 93, 94) , il se caractérise par une hypodensité mal limitée, ne correspondant pas à un territoire artériel.

Ce signe est souvent bilatéral. Les infarctus peuvent être multiples, et souvent hémorragiques.

Cette hémorragie est d'intensité variable, allant d'une simple hyperdensité punctiforme à une hémorragie de grande taille.

Le rehaussement est variable ; cortical, gyriforme ou nodulaire sous-cortical.

Il faut toujours penser à rechercher une TVC en cas d'hémorragie intraparenchymateuse.



**Figure 18 : TDM cérébrale Coupe axiale en C-  
*montrant des infarctus veineux bilatéraux para-sagittaux avec remaniements  
hémorragiques***

• **L'œdème cérébral :**

La TDM cérébrale montre les signes indirects d'œdème cérébral :

- Effacement des sillons corticaux et les espaces sous-arachnoïdiens de la base.
- Compression du troisième ventricule.

- Disparition des citernes de la base.
- Perte de différenciation entre substance blanche et substance grise.



Figure 19 : TDM cérébrale. Coupe axiale en C-  
*montrant un œdème cérébral*

**b. Imagerie par résonance magnétique (IRM) Cérébrale et l'Angio-IRM :**

L'IRM cérébrale est actuellement la méthode de référence pour le diagnostic de TVC, et doit être demandé systématiquement.

Les séquences habituelles sont les séquences Echo de spin pondéré en T1 et T2, les séquences axiales FLAIR (pour l'étude du parenchyme), Echo de gradient pondéré T2\* (sensible à la présence du sang) et les séquences pondérées en diffusion et perfusion.

L'Angiographie par résonance magnétique (Angio-IRM) est une technique complémentaire de l'IRM cérébrale et est souvent couplée d'emblée à cette dernière, et permet la visualisation de la circulation veineuse et d'une thrombose grâce aux séquences vol (TOF) 2D ou 3D et en contraste de phase.

A la phase aiguë de la thrombose veineuse, les deux séquences de l'Angio-IRM montrent une absence de signal de la veine thrombosée. A la phase subaiguë, si la technique en temps de vol est d'interprétation délicate (le thrombus semi-récent hyperdense peut être confondu avec le flux normal, même si le signal est moins intense que le flux circulant), l'Angio-IRM en contraste de phase montre un aspect iso-intense du thrombus. En phase chronique, elle peut montrer une recanalisation du sinus.

Les limites de cette technique sont l'étude des veines corticales et les thromboses segmentaires.

L'IRM quant à elle, permet la mise en évidence du thrombus et son évolution du fait de sa sensibilité élevée aux produits de dégradation du sang dans les différentes séquences, notamment en séquence écho de gradient pondérée en T2 (T2\*) (97)

Pour affirmer la thrombose d'un sinus, le thrombus doit être visible sur plusieurs coupes successives dans des plans différents. Il est en effet indispensable de multiplier les séquences pour éliminer d'éventuels artefacts de flux (un flux lent peut simuler une thrombose veineuse).

Le thrombus veineux évolue selon 3 stades (88, 98).

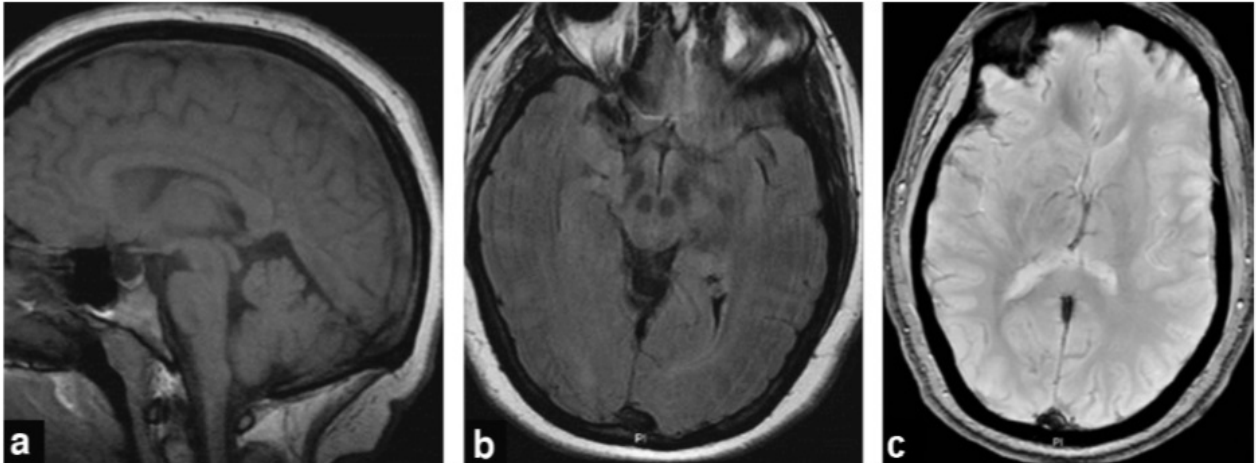
<3J	>3J	>1 mois
Isosignal T1 <b>Hyposignal T2</b> et T2 flair <u><b>Hyposignal T2*</b></u> ARM: absence de flux	<b>Hypersignal T1</b> <b>Hypersignal T2</b> et T2flair ARM: absence de flux	Isosignal T1 <b>Hypersignal T2</b> et T2 flair (sauf reperméabilisation) ARM: absence de flux

### Le signal du thrombus varie au cours du temps

Comme pour la TDM, l'intensité du signal du thrombus sur l'IRM est âge-dépendant.

Ainsi, dans les premiers jours, durant le stade précoce du thrombus, le sang est dans la phase de désoxyhémoglobine. Le thrombus apparaît iso-intense en séquence pondérée T1 et hypo-intense en séquences T2 et FLAIR, mimant pratiquement le flux veineux normal, pouvant donc aboutir à d'éventuelles erreurs diagnostiques (Figure 10).

Etant donné que le thrombus est volontiers hypo-intense, pouvant simuler un artefact sur les séquences T2 et FLAIR, les séquences d'angio-IRM veineux, mais aussi la séquence T2\*, permettent d'apporter un diagnostic plus précis.



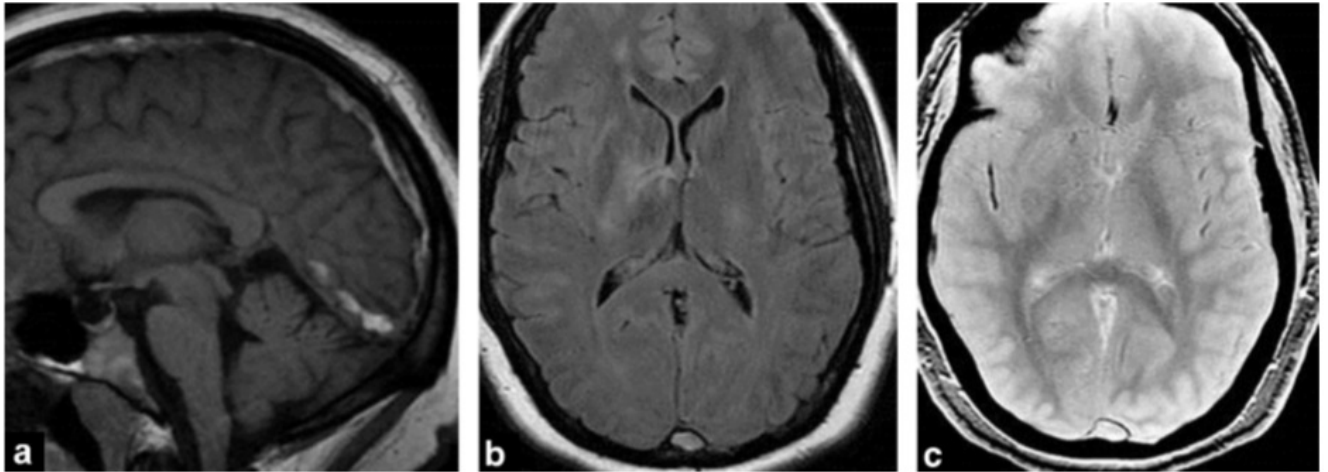
**Figure 20 : IRM cérébrale (a) coupe sagittale T1 – (b) coupe axiale FLAIR – (c) coupe axiale T2\* (98)**

*La Thrombose veineuse cérébrale aiguë est difficilement décelable sur les images T1 et FLAIR, le signal étant proche du signal normal sur ces séquences.*

*La séquence T2\* permet de poser le diagnostic en montrant une franche hypodensité sur la structure veineuse occluse, clairement visible au niveau du Sinus sagittal supérieur. Cette hypodensité est en relation avec la présence de la désoxyhémoglobine, et apparaît plus large que le sinus lui-même.*

Plus tardivement, durant la deuxième semaine d'évolution du thrombus et en présence de la méthémoglobine (phase d'évolution de la désoxyhémoglobine), le thrombus apparaît hyper-intense sur toutes les séquences (T1, T2, FLAIR, T2\* et en diffusion) (99) (Figure 11).

Il est important de savoir que la circulation veineuse normale au niveau des sinus durs intracrâniens se manifeste par un signal opposé sur les séquences FLAIR et T2\*. Quand une thrombose se produit, ce même signal garde la même intensité de façon anormale, ne respectant pas les temps de l'examen IRM.

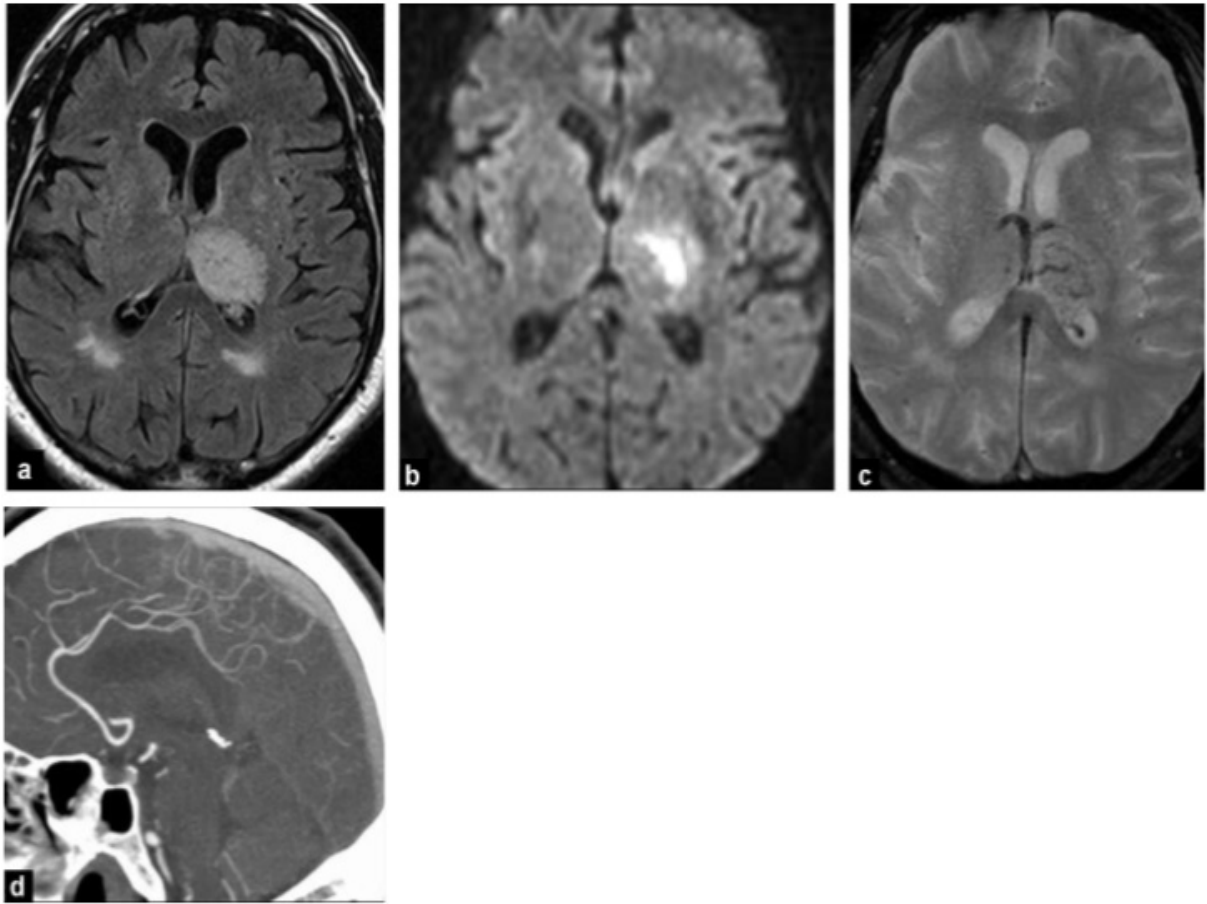


**Figure 21 : IRM cérébrale. (a) Coupe axiale T1 – (b) Coupe sagittale FLAIR – (c) Coupe sagittale T2\* (98)**

*Ces images montrent l'évolution du signal de la thrombose veineuse 7 jours plus tard chez le même patient de la Figure 10. En raison de la transformation de la désoxyhémoglobine en méthémoglobine extracellulaire, le thrombus est clairement hyper-intense sur toutes ces séquences, T2\* y compris. Conséquemment, dans la phase subaiguë, si le diagnostic de TVC ne pose aucun problème sur les séquences T1 et FLAIR, la séquence T2\* peut être déroutante, car le signal du thrombus ressemble souvent au signal de la circulation veineuse normale (Noter l'apparence d'une souffrance parenchymateuse capsulo-lenticulaire sur la séquence FLAIR).*

Dans la phase chronique, le signal du thrombus est très variable, et dépend de son degré d'organisation. Il est typiquement iso-intense en T1, iso ou hyper-intense en T2, et hypo-intense en T2\*.

Il n'est pas toujours facile de visualiser le thrombus sur les séquences IRM seules, les séquences d'angio-IRM en temps veineux peuvent donc s'avérer nécessaires pour confirmer le diagnostic de TVC et visualiser l'extension de l'occlusion veineuse (Fig 3).



**Figure 22 : IRM cérébrale, (a) Coupe axiale FLAIR – (b) Coupe axiale en diffusion – (c) Coupe axiale T2\* / (d) TDM cérébrale avec séquence angiographique : coupe sagittale en reconstruction MIP (98)**

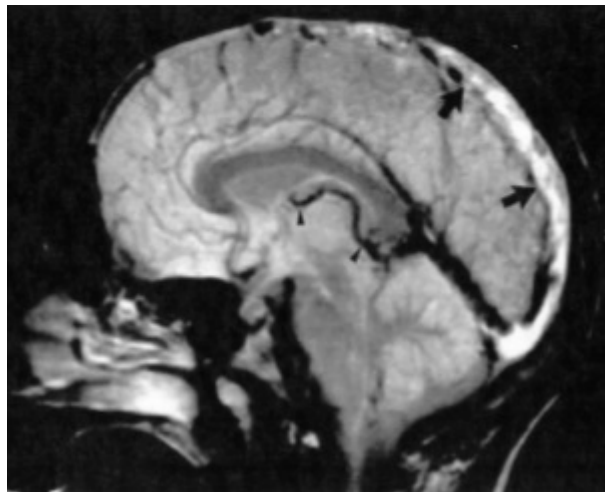
*Malgré la thrombose veineuse des deux veines cérébrales internes, clairement visible vu l'hypodensité enrobant ces structures en T2\*, les répercussions parenchymateuse n'apparaissent que sur un seul côté. L'hyperdensité isolée du thalamus gauche, qui apparaît hétérogène sur la séquence en diffusion, rend difficile le diagnostic de TVC. Ce dernier est confirmé sur séquence angiographique, qui montre clairement une thrombose limitée au réseau profond.*

L'IRM est également plus sensible que la TDM pour détecter l'œdème cérébral et les infarctus veineux. Ces derniers sont volontiers hémorragiques (100), et comparativement aux infarctus artériels, la prise de contraste est rare, et l'œdème prolongé.

Les hypersignaux visibles sur les séquences pondérées en T2 peuvent correspondre à des infarctus mais sont le plus souvent témoins d'un engorgement veineux, ce qui explique la normalisation fréquente des IRM ultérieures.

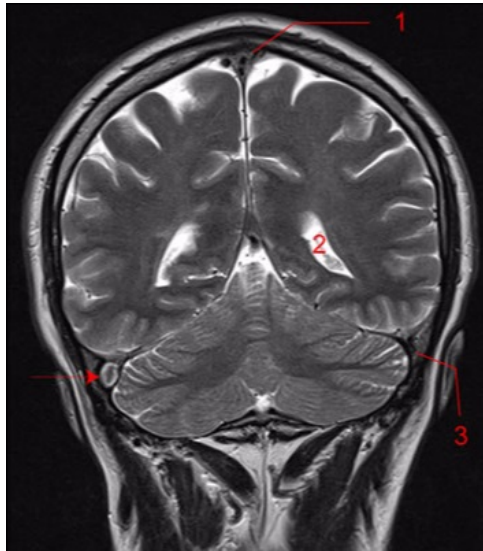
L'IRM permet aussi de détecter une éventuelle cause locale comme une tumeur ou une infection.

Enfin, il s'agit de la technique de choix pour différencier entre une thrombose et une hypoplasie d'un sinus latéral (SL). Cette dernière se traduit, sur une coupe sagittale, par une franche asymétrie de taille de la portion transverse du SL sans anomalie de signal (101).



**Figure 23 : IRM coupe sagittale, séquence pondérée en T2 [26]**

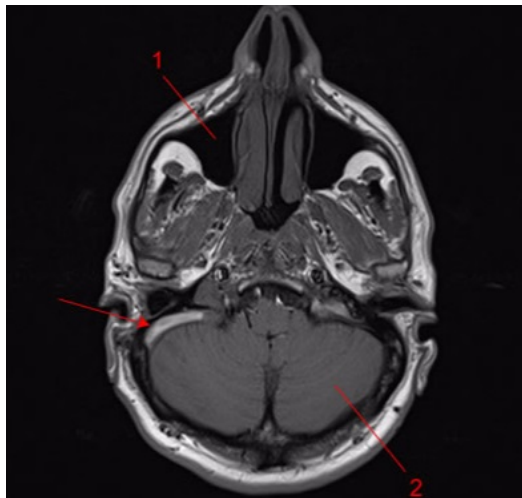
*Thrombose du sinus longitudinal supérieur (flèches larges). Noter la dilatation de la veine cérébrale interne (pointes de flèches).*



**Figure 24 : IRM cérébrale, coupe coronale T2 en C+ (96)**

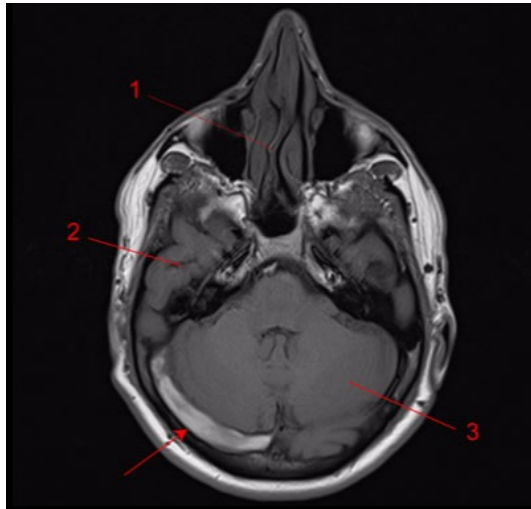
*1-SLS (de signal hétérogène). 2-Ventricule latéral. 3-Sinus transverse gauche (Void signal).*

*Flèche : Sinus transverse droit thrombosé.*



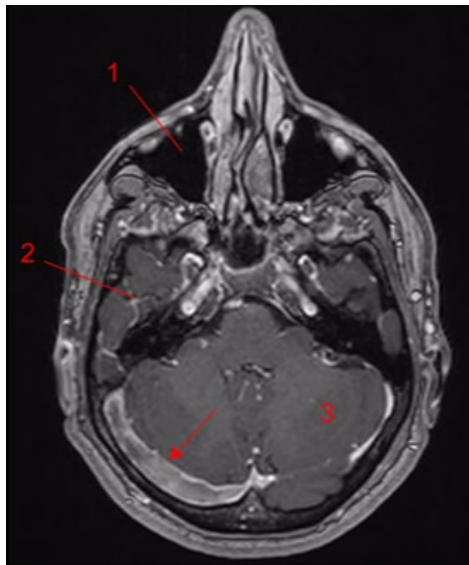
**Figure 25 : IRM cérébrale, coupe axiale T1 (96)**

*1-Sinus Maxillaire. 2-Cervelet. Flèche-Sinus sigmoïde thrombosé.*



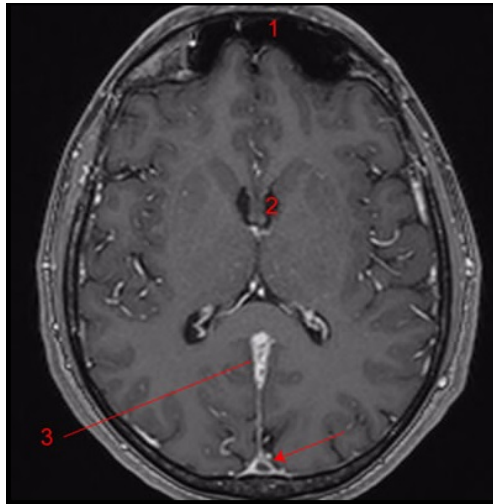
**Figure 26 : IRM cérébrale, coupe axiale T1 (96)**

*1-Sinus maxillaire droit. 2-Lobe temporal droit. 3-Cervelet. Flèche : Sinus transverse droit thrombosé.*



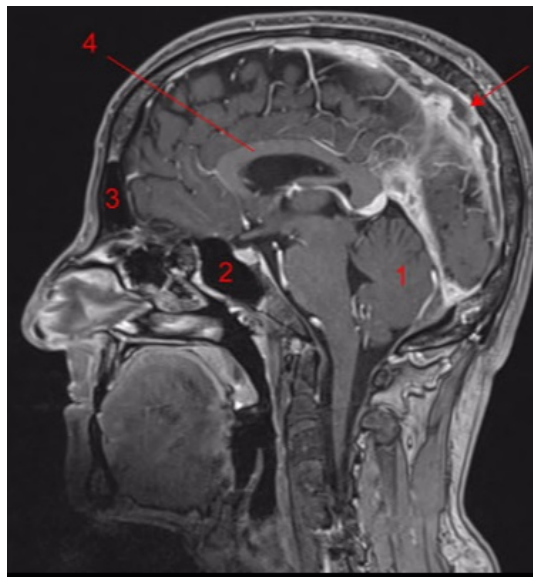
**Figure 27 : IRM cérébrale, coupe axiale T1 en C+ (96)**

*1-Sinus maxillaire droit. 2-Lobe temporal. 3-Cervelet. Flèche-Sinus transverse droit thrombosé (à comparer avec le gauche)*



**Figure 28 : IRM cérébrale, coupe axiale T1 en C+ (96)**

*1-Sinus frontal. 2-Ventricule latéral. 3-Sinus droit (aspect hétérogène). Flèche-La partie centrale du sinus sagittal apparaît beaucoup plus hypodense que la périphérie.*



**Figure 29 : IRM cérébrale, coupe sagittale T1 en C+ (96)**

*1-Cervelet. 2-Sinus sphénoïdal. 3-Sinus frontal. 4-Corps calleux. Flèche-Thrombus au niveau du SLS.*

### **c. Angiographie Cérébrale**

L'angiographie cérébrale n'est réalisée que si un doute persiste au scanner et en absence d'IRM. De nos jours, on n'y a nettement moins recours, car il s'agit d'un examen invasif.

Dans une étude prospective portant sur 24 patients ayant un tableau d'hypertension intracrânienne bénigne, l'angiographie a montré une TVC dans six cas (25 %) (102)

Le temps veineux doit être visualisé au moins sur deux incidences.

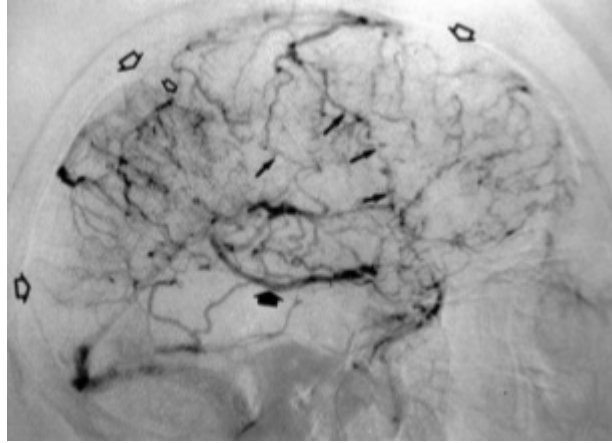
Si un défaut est observé sur une injection sélective, la carotide controlatérale est comprimée pour éliminer les défauts d'opacification.

Le diagnostic de TVC est facile lorsqu'il existe une thrombose étendue du SSS, du ST ou du SD.

Il se fait sur l'association typique d'un signe direct (absence d'opacification du sinus thrombosé) et de signes indirects (présence d'une circulation collatérale avec dilatation veineuse et veines tortueuses) [Figure 31].

Le diagnostic est plus difficile lorsqu'une partie du sinus n'est pas opacifiée ou est irrégulière, ce qui donne tout son intérêt aux signes indirects.

En présence d'une thrombose isolée d'une veine corticale, on peut observer une interruption brutale du flux d'une veine ainsi que des signes indirects.



**Figure 30 : Angiographie carotide interne droite (incidence de profil) (88)**

*1-Grosses flèches vides : non-visualisation du SLS. 2-Grosse Flèche pleine : dilatation de la veine de Rosenthal. 3-Petite flèche vide : thrombose d'une veine corticale. 4-Flèches noires : veines dilatées tortueuses.*

#### **4. Examens biologiques**

L'ensemble des bilans effectués – incluant NFS, ionogramme, ECBU, TP, TCA – sont recommandés chez tous les patients suspectés d'avoir une TVC (103, 104). Ces bilans ne sont pas réalisés pour confirmer la TVC en elle-même (contrairement aux examens radiologiques), mais ils peuvent contribuer à l'identification de probables étiologies ou d'un terrain favorable au développement de la TVC, telle une anémie, une atteinte hépatique, une atteinte rénale, une infection ou une pathologie inflammatoire.

Les résultats du bilan de thrombophilie changent rarement la prise en charge, mais ce bilan est recommandé chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque de TVC, chez les patients ayant des thromboses récidivantes, chez les patients ayant une histoire familiale de maladie thromboembolique, et chez les patients ayant développé une nécrose de la peau induite par la

Warfarine (60, 103, 104). Le bilan de thrombophilie comporte notamment le dosage des protéines C et S, de l'antithrombine (AT III) et du facteur V Leiden.

L'électrophorèse de l'hémoglobine doit être réalisée devant la suspicion d'une anémie falciforme ou d'une thalassémie. La ponction lombaire quant à elle, doit être uniquement effectuée dans des circonstances particulières et dans des règles strictes, notamment quand il y'a suspicion d'une infection du SNC (105).

## **5. Etiologies**

Il a été recensé dans la littérature plus d'une centaine de causes pour la TVC.

De nombreuses affections, extra- et intracrâniennes, peuvent être responsables de TVC.

Par ailleurs, il est à noter que certaines étiologies restent discutées dans la littérature, car il n'a toujours pas été établi véritablement s'il s'agissait d'une étiologie ou d'un facteur prédisposant, comme la grossesse ou la prise de contraceptifs oraux par exemple.

Un bilan étiologique approfondi est indispensable car la cause peut nécessiter un traitement spécifique.

La cause reste indéterminée dans environ 25 % des cas après un bilan étiologique exhaustif.

Toutefois, le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale «idiopathique» doit être posé avec extrême prudence car la cause peut être décelée uniquement lors du suivi (92, 106)

### **a. Causes locales**

Les thromboses veineuses d'origine septique ont considérablement diminué depuis l'introduction des antibiotiques (107) et dans la majorité des séries récentes cette cause n'est plus prédominante.

Les principales causes locales des thromboses veineuses cérébrales (108) sont les suivantes :

- **Infections :**

- > **Infections extradurales**

- Mastoïdite
    - Sinusite
    - Angine
    - Cellulite faciale
    - Infection stomatologique
    - Ostéomyélite

- > **Infections intradurales / cérébrales**

- Abscess
    - Empyème
    - Méningite

- **Tumeurs**

- Méningiome
    - Métastases

- Infiltration carcinomateuse
- Tumeur glomique
- **Traumatismes crâniens**
- **Autres**
  - Intervention neurochirurgicale
  - Infarctus et hémorragie cérébrale
  - Malformation artérioveineuse
  - Fistule durale
  - Porencéphalie
  - Kyste arachnoïdien
  - Compression de la veine jugulaire

#### **b. Causes générales**

En dehors des facteurs de risque généraux des thromboses veineuses, de nombreuses affections ont été associées aux TVC, les atteintes cancéreuses ou inflammatoires étant les plus fréquentes.

Les principales causes générales des thromboses veineuses cérébrales (108) sont les suivantes :

- Grossesse et post-partum
- Médicaments
- Cancers
  - Adénocarcinome

- Tumeurs carcinoïdes
- Lymphome
- Leucémies
- Syndromes myéloprolifératifs
- Maladies systémiques inflammatoires
  - Maladie de Behcet
  - Lupus erythémateux disséminé
  - Maladie de Wegener
  - Sarcoïdose
  - Maladie de Horton
- Hémopathies
  - Polyglobulie
  - Thrombocythémie
  - Anémie hémolytique
  - Anémie par carence martiale
  - Drépanocytose
  - Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Anomalies de la coagulation
  - Déficit en protéine S, protéine C, antithrombine III
  - Résistance à la protéine C activée par mutation du facteur V Leiden
  - Mutation du gène prothrombine

- Anticorps antiphospholipides / anticoagulant circulant type lupique
- Autres
  - Coagulation intravasculaire disséminée
  - Dysfibrinogenemie héréditaire
  - Déficit en plasminogène
  - Cryofibrinogénémie
  - Infections Bactériennes : Septicémie – Endocardite – Typhoïde – Tuberculose
  - Infections Virales : Rougeole – Hépatite – Encéphalite – Herpès – HIV – CMV
  - Infections Parasitaires : Paludisme – Trichinose – Aspergillose
  - Déshydratation sévère
  - Chirurgie
  - Maladie digestive (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cirrhose)
  - Cardiopathies (insuffisance cardiaque, pace maker ; cardiopathie congénitale)
  - Syndrome néphrotique
  - Maladie thromboembolique veineuse
  - Syndrome de Huges-Stovin
  - Asphyxie néonatale

- Dermatite exfoliante sévère
- Homocystéinurie

## **6. Complications**

### **a. L'hydrocéphalie :**

Un certain degré d'hydrocéphalie se produit chez environ 15% des patients avec TVC (10, 109).

La plupart de ces patients présentent une hydrocéphalie obstructive en raison de l'œdème des ganglions de la base, qui résultent d'une thrombose du système veineux profond.

L'hydrocéphalie augmente le risque d'un mauvais résultat clinique, mais il n'est pas clairement démontré que l'augmentation de ce risque est due à l'hydrocéphalie ou aux lésions parenchymateuses sous-jacentes.

Cette incertitude en plus du fait que les patients ont besoin d'une anticoagulation, signifie qu'une manœuvre de shunt ne devrait être envisagée que chez des patients gravement atteints, chez qui aucune raison autre que l'hydrocéphalie peut expliquer leur présentation clinique (109, 110).

### **b. L'hypertension intracrânienne :**

L'hypertension intracrânienne est très commune dans la phase aiguë de la TVC. Chez la plupart des patients, les symptômes sont limités à des céphalées avec ou sans œdème papillaire, auquel cas le traitement peut se limiter à l'anticoagulation et aux analgésiques.

L'acétazolamide peut réduire la pression intracrânienne en réduisant la production de liquide céphalorachidien (LCR), mais son effet est insuffisant pour avoir un effet positif substantiel d'influence à la phase aiguë de la TVC.

L'utilisation de stéroïdes a été évaluée dans une analyse post-hoc dans l'étude internationale sur la thrombose des veines cérébrales et des sinus duraux. Dans cette étude, les stéroïdes n'étaient pas associés à une amélioration des résultats. En fait, chez les patients sans lésions parenchymateuses, les stéroïdes semblaient être préjudiciables. En conséquence, les stéroïdes ne sont pas recommandés pour le traitement des TVC (13, 104, 111).

Rarement, les patients peuvent développer un déficit de l'acuité visuelle à la suite d'une hypertension intracrânienne; chez ces individus, en particulier ceux dont la vision est clairement menacée, la réduction immédiate de la pression lombaire ou une procédure de shunt neurochirurgical est indiquée (13, 104, 112).

Dans un sous-groupe de patients, l'hypertension intracrânienne était responsable d'une détérioration de l'état de conscience, pouvant atteindre le stade de coma, en l'absence de lésions parenchymateuses focales.

Ces patients sont soupçonnés d'avoir une hypertension intracrânienne sévère entraînant une diminution de la perfusion cérébrale.

Les recommandations de traitement fondées sur des preuves ne peuvent être prévues dans de tels cas, car il n'existe pratiquement aucune documentation à ce sujet.

Dans de rares cas, ces patients ont été traités en urgence par une hémicraniotomie décompressive, parfois même bilatérale (110).

### **c. L'engagement cérébral.**

On parle d'engagement cérébral lorsqu'il y'a déplacement d'une structure cérébrale au travers d'un orifice naturel.

La principale cause létale chez les patients ayant une TVC est l'engagement cérébral dû à l'effet de masse que provoquent les lésions parenchymateuses et l'hypertension intracrânienne existante (113).

Il s'agit le plus souvent d'un engagement temporal faisant suite au déplacement d'un lobe temporal sous la tente du cervelet. Cette hernie « transtentorielle » est une urgence thérapeutique du fait de la compression du tronc cérébral qui la complique, mettant en jeu le pronostic vital du patient.

Chez les patients présentant des signes cliniques et radiologiques d'hernie imminente, la chirurgie décompressive devrait être indiquée est effectuée dans les plus brefs délais (13).

Un certain nombre d'études ont montré que les résultats des patients atteints de TVC, qui ont également une hernie transtentorielle, et qui bénéficient d'une chirurgie décompressive, évoluent souvent favorablement (114-118).

Bien que ces études n'ont pas été contrôlées, nous savons par des études antérieures que sans chirurgie décompressive, la plupart de ces patients succombent à la maladie (119).

## **7. Traitement et dernières recommandations**

Le traitement anticoagulant est le traitement de choix pour la prise en charge de la TVC.

Il est néanmoins nécessaire de traiter une infection si elle est présente, en plus du traitement des facteurs de risque permanents et transitoires si possible.

Ici-bas, nous partageons les dernières recommandations émises en 2017 par l'organisation européenne STROKE et approuvées par l'académie européenne de neurologie pour la prise en charge de la TVC.

**a. Traitement anticoagulant à la phase aigüe de la TVC**

- Le traitement par l'héparine aux doses thérapeutiques est recommandé chez les patients adultes souffrant d'une TVC aigüe, y compris ceux présentant une hémorragie intracérébrale.

- En cas de TVC de l'enfant, aucune recommandation n'est disponible.

**b. Type d'héparine utilisée à la phase aigüe de la TVC**

- Chez les patients souffrants d'une TVC aigüe, l'usage de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) au lieu de l'héparine non fractionnée (HNF) est recommandé. Ceci ne s'applique pas aux patients ayant des contre-indications à l'HBPM ou chez qui l'inversion de l'effet anticoagulant est nécessaire (patients devant être opérés).

**c. Thrombolyse et thrombectomie à la phase aigüe de la TVC**

- Pas de recommandations

- Il est suggéré de ne pas réaliser de thrombolyse chez les patients avec TVC aigüe et ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant préalable dont le risque d'évolution défavorable est bas

#### **d. Durée de l'anticoagulation**

- L'usage d'anticoagulants oraux (AVK), sur une période variable (allant de 3 à 12 mois) après une TVC, est recommandé pour prévenir la récurrence de TVC et d'autres accidents thromboemboliques.

- La récurrence des thromboses veineuses ou la présence d'une prédisposition aux thromboses peut nécessiter une anticoagulation permanente. Il est conseillé dans ces conditions de suivre les recommandations pour la prévention de la récurrence des accidents thromboemboliques veineux.

#### **e. NACO**

- L'usage des NACO n'est pas recommandé, spécialement durant la phase aiguë.

#### **f. Ponction lombaire**

- Il n'existe pas de recommandations.

- La ponction lombaire à visée thérapeutique peut être discutée chez les patients présentant une TVC associée à des signes d'HTIC, vu son possible effet bénéfique en cas de baisse de l'acuité visuelle et/ou de céphalées, et ce si les mesures sécuritaires sont prises au préalable.

#### **g. Acetazolamide et diurétiques**

- En cas de TVC aiguë et en présence de signes d'HTIC, il est conseillé de ne pas utiliser l'acétazolamide.

- En cas d'HTIC isolée secondaire à la TVC, causant des céphalées sévères ou pouvant menacer la vision du patient, l'acetazolamide peut être discuté dès lors que le profil sécuritaire de ce dernier est acceptable.

#### **h. Stéroïdes**

- Les stéroïdes ne sont pas recommandés chez les patients avec TVC aigue pour prévenir le décès ou améliorer le pronostic fonctionnel.

- Les stéroïdes sont recommandés chez les patients avec TVC aigue en plus d'une maladie de Behçet ou de toute autre maladie inflammatoire, afin d'améliorer le pronostic du patient.

#### **i. Shunt (ou dérivation) lombo-péritonéal**

- La dérivation lombo-péritonéale (sans autre traitement chirurgical) chez les patients avec TVC aigue et présentant un engagement temporel imminent dû aux lésions parenchymateuses n'est pas recommandée pour prévenir le décès.

#### **j. Chirurgie décompressive**

- Il est recommandé chez les patients avec TVC aigue associée à des lésions parenchymateuses et avec risque d'engagement de pratiquer une chirurgie décompressive afin de prévenir le décès.

#### **k. Antiépileptiques**

- Les antiépileptiques sont recommandés chez les patients avec TVC et ayant fait des crises épileptiques (avec ou sans lésions supratentorielles) afin de prévenir une récurrence précoce de ses crises. Il est à noter que l'usage d'antiépileptiques durant la phase aigue de TVC ne permet pas de prévenir une récurrence des crises à distance de la TVC.

#### **l. TVC durant la grossesse et le post-partum**

- Il est recommandé de traiter les patientes avec TVC durant la grossesse et le post-partum par de l'HBPM en SC à dose curative.

### **m. Usage des contraceptifs en post-TVC**

- Il est recommandé d'informer les patientes en âge de procréer et avec antécédents de TVC des risques de la contraception hormonale, en lui conseillant d'éviter d'y avoir recours.

### **n. Sécurité de la grossesse en post-TVC**

Chez toutes les patientes avec antécédents de TVC, il est suggéré d'informer des risques absolus et relatifs d'occurrence d'événements thromboemboliques et d'avortement durant les grossesses ultérieures, sans pour autant contre-indiquer une grossesse future en se basant uniquement sur les antécédents de TVC.

## **8. Evolution et pronostic**

L'évolution clinique de la TVC est imprévisible les premiers jours après avoir porté le diagnostic, et environ 25% des patients présentent une détérioration à cette phase. (7)

Malgré les sombres perspectives de la phase aiguë, des études de cohorte multicentriques nous ont appris que le résultat à long terme de la plupart des patients avec TVC et ayant bénéficié d'une anticoagulation était favorable. (7)

Le décès à la phase aiguë se produit chez environ 4% des patients et, comme mentionné auparavant, ce dernier est généralement dû à l'hernie transtentorielle résultant de l'hypertension intracrânienne. (7, 113, 120)

L'état de mal épileptique et des complications telles que la septicémie et l'embolie pulmonaire sont des causes probables de décès précoce chez les patients atteints de TVC. (113)

Le risque à long terme de décès est d'environ 8 à 10%, dont à peu près la moitié résultent d'une affection sous-jacente, qui se trouve être le cancer dans la plupart des cas. (7, 120)

Une diminution substantielle de la mortalité des patients atteints de TVC a été observée au cours des dernières décennies. (121)

Bien que l'amélioration des soins apportés et la meilleure connaissance des facteurs de risque pourraient en partie expliquer ce changement, les facteurs contributifs les plus importants sont probablement la sensibilisation des cliniciens à évoquer le diagnostic devant certains terrains particuliers et la présence de certains symptômes et signes cliniques, en plus des avancées dans le domaine de l'imagerie, qui ont conduit à la détection des cas moins graves et une prise en charge plus précoce.

Environ 6 à 10% des patients survivants à une TVC ont gardé une invalidité grave et permanente. (7)

Les facteurs prédictifs de gravité comportent l'âge avancé, le sexe masculin, le coma, la détérioration de l'état mental, la présence d'une hémorragie intracérébrale, les antécédents de thrombose veineuse profonde, un système immunitaire déficient, une infection du SNC, un cancer et une hyperglycémie à l'admission. (7, 122, 123)

Cependant, une infection en dehors du SNC n'est pas associée à de mauvais résultats. (63)

D'excellents résultats peuvent être escomptés chez les patients qui se présentent avec une hypertension intracrânienne isolée. (7, 124)

D'un autre côté, une mortalité supérieure à 30% a été rapportée dans des séries de cas avec une TVC sévère et ayant été admis en unité de soins intensifs, probablement en rapport avec un retard diagnostic. (125, 126)

Malgré le fait qu'environ 80% des patients se remettent de la TVC sans handicap physique, beaucoup de ces patients éprouvent des symptômes chroniques résiduels.

Environ la moitié des patients rapportent la persistance de céphalées pendant le suivi, dont certaines même qui nécessitent un repos au lit ou une hospitalisation (14% des plaignants). (7, 127)

Plus de la moitié des survivants à la TVC rapportent des difficultés neuropsychologiques, représentées surtout par la dépression. Ces plaintes sont souvent associées à un effet négatif sur leur activité professionnelle : environ 20 à 40% des patients sont incapables de retourner à leur vie professionnelle antérieure. (127-130)

Dans une étude dans ce contexte, un faible niveau d'éducation était associé à un risque accru de chômage après avoir développé une TVC. (130)

Les crises épileptiques à distance se produisent chez environ 10% des patients après avoir fait une TVC, une proportion beaucoup plus faible que celle observée dans la phase aiguë de la TVC.

Les crises épileptiques à distance sont plus susceptibles de se produire chez des patients présentant des crises précoces, des déficits moteurs et des lésions supratentorielles, en particulier si un infarctus hémorragique est présent. (79, 130)

Une perte totale de la vision due à l'hypertension intracrânienne est rare, mais l'évaluation ophtalmologique doit être effectuée chez tous les patients ayant présenté un œdème papillaire ou des troubles visuels. (131)

Le degré de recanalisation des sinus pourrait être un indicateur intéressant de l'évolution de la TVC.

Le taux de reperméabilisation des sinus veineux de manière spontanée chez les patients avec TVC est d'environ 85%. (120)

L'analyse du temps de recanalisation indique que ce processus se produit de manière ininterrompue au cours des premiers mois après la TVC, mais cela peut prendre jusqu'à 1 an. (132-134)

Des études de la relation entre cette recanalisation et l'évolution clinique ont laissé des résultats contradictoires. (120, 132-134)

La plupart de ces études ont seulement examiné l'association entre incapacité physique (mesurée par l'*échelle de Rankin modifiée*) et recanalisation, autant dire que les données concernant l'association de cette dernière avec d'autres plaintes à long terme sont rares.

L'hypertension intracrânienne persistante ou la présence de céphalées chroniques après la TVC pourraient indiquer l'existence d'un syndrome post-thrombotique, similaire à celui observé chez les patients présentant une thrombose veineuse des membres inférieurs. (132)

La persistance de l'occlusion augmente le risque de récurrence de la TVC. Une telle association a été démontrée dans des cas pédiatriques, mais les données pour les patients adultes ne sont pas disponibles. (132, 135)

Malgré les données limitées autour de la reperméabilisation des sinus et de l'évolution clinique, une documentation de l'ampleur de cette recanalisation avec suivi sur l'imagerie peut être utile dans la pratique clinique, car cette dernière faciliterait le diagnostic chez les patients pour lesquels la récurrence de TVC pourrait être suspectée. Sans imagerie de suivi, déterminer si la thrombose est réapparue quand un patient éprouve des céphalées de novo après une TVC reste très difficile. (104)

Le risque d'un nouvel épisode thrombotique veineux (cérébral ou systémique) après un épisode de TVC est d'environ 4 pour 100 personnes/ par an, la plupart des récurrences se produisant la première année. (136)

Le sexe masculin, la polycythémie et la thrombocytémie sont des facteurs de risque établis pour la récurrence de TVC. (136, 137)

La thrombophilie et les antécédents de maladie thromboembolique veineuse ont également été associés à une augmentation du risque de récurrence dans certaines études de cohorte. (23, 138)

Cependant, les résultats concernant l'association entre la récurrence et la durée de l'anticoagulation sont contradictoires (23, 136, 138); une étude de comparaison du court terme (3-6 mois) avec le long terme (12 mois) à ce propos est actuellement en cours. (139)

Les contraceptifs contenant des œstrogènes et les traitements hormonaux augmentent le risque de thrombose et par conséquent, les femmes devraient être informées de ne pas utiliser ces médicaments après un épisode de TVC.

Bien que la grossesse soit associée avec un risque accru d'événements thrombotiques veineux, le risque absolu d'événements récurrents liés à des grossesses chez les femmes avec antécédents de TVC est faible : les taux estimés sont de 9 cas de TVC et de 27 cas de thromboses veineuses par 1 000 naissances. (7, 104, 140, 141)

Les antécédents de TVC ne devraient donc pas être une contre-indication pour les futures grossesses, mais les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'augmentation du risque relatif d'événements thrombotiques liés à la grossesse et le bénéfice possible de la prophylaxie antithrombotique si elles envisagent une grossesse. (140)

## **V. Le traitement anticoagulant est-il sans risque ?**

La grossesse et la période du post-partum sont une phase présentant un risque élevé pour d'innombrables complications dans la vie d'une femme, en raison des changements intervenants dans la circulation cardiovasculaire maternelle, en particulier lors du troisième trimestre de la grossesse et des quatre premières semaines du post-partum (142-144) [168,170].

L'incidence des thromboses veineuses cérébrales (TVC) au cours de la grossesse et du post-partum est estimée à 15 à 20 pour 100 000 accouchements, représentant ainsi environ 10 à 20 % de l'ensemble des TVC (143).

Elles surviennent le plus souvent au décours d'un accouchement normal et jusqu'à dix semaines après l'accouchement, avec un pic de fréquence entre le 4<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour, comme c'est le cas pour notre patiente.

Toutefois, il existe des cas plus précoces et d'autres beaucoup plus tardifs (143).

Même si la TVC peut survenir à tout moment au cours de la vie, les femmes sont particulièrement plus vulnérables pendant la grossesse et la période du post-partum du fait de l'état d'hypercoagulabilité physiologique qui les accompagne (144).

L'anticoagulation, bien que son efficacité n'ait pas été démontrée sans équivoque dans le traitement des TVC, reste de loin la thérapie principalement utilisée pour la prise en charge de ces dernières.

L'héparine a d'abord été introduite comme traitement de la thrombose veineuse des membres inférieurs à la fin des années 1930.

*Stansfield*, un gynécologue britannique, a été l'un des premiers à décrire un résultat favorable pour une patiente avec une TVC puerpérale et ayant été traitée avec de l'héparine.

Dans son article en 1942 publié dans le *British Medical Journal*, *Stansfield* a fait remarquer que l'introduction de l'héparine nous donne une arme efficace pour traiter ce qui a indéniablement été une complication de la puerpéralité, et la récompense du clinicien pour un diagnostic précoce sera la survie du patient, plutôt que le plaisir stérile de faire une précision diagnostic et une confirmation d'un cas autopsique. (145)

La décision de *Stansfield* d'utiliser l'héparine était motivée par la confirmation d'un cas léthal de CVT puerpérale en post-mortem d'une de ces patientes, et les résultats encourageants du traitement par l'héparine chez les patients ayant développé une thrombose veineuse des membres inférieurs.

L'utilisation de l'héparine pour le traitement de la TVC est devenue plus fréquente suite à la publication de l'article de *Stansfield*, mais son utilisation est restée controversée pendant de nombreuses décennies. (146)

Ceux qui s'opposaient à la thérapie par l'héparine étaient préoccupés par la forte incidence de l'hémorragie intracérébrale chez les patients avec une TVC. (7, 23, 147)

D'un autre côté, les défenseurs de l'anticoagulation ont fait valoir que la suspension du traitement par héparine pourrait conduire à la croissance du thrombus, et provoquer de nouveaux infarctus veineux et des hémorragies intracérébrales. (112)

Dans une maladie aussi rare que la TVC, les essais pour résoudre ce dilemme représentaient un défi de taille.

Il existe une logique physiopathologique pour recommander l'utilisation de l'anticoagulation.

L'occlusion du système veineux cérébral altère l'écoulement du sang dans le cerveau, entraînant une augmentation de la pression intracrânienne et capillaire, et par conséquent, provoquent l'hémorragie intracérébrale.

L'utilisation de l'anticoagulation peut théoriquement prévenir la propagation du thrombus, faciliter la reperméabilisation du sinus veineux occlus et améliorer l'écoulement veineux.

Les objectifs du traitement anticoagulant sont donc la prévention de l'extension de la thrombose à d'autres sinus, afin de permettre le développement d'une circulation collatérale et la prévention des infarctus veineux.

Le risque est théoriquement présent ; celui de l'hémorragie massive au sein d'un infarctus, volontiers spontanément hémorragique.

Des rapports de cas dispersés et des séries dans la littérature ont décrit l'utilisation réussie de l'héparine dans la TVC depuis les années 1940.

Tout d'abord, il faut savoir qu'aucun consensus n'existe quant à savoir si les héparines non fractionnées (HNF) ou à bas poids moléculaire (HBPM) doivent être utilisés pour le traitement de la TVC.

Chez les patients ayant une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire, l'HBPM est associée à un risque moins élevé de développer des saignements majeurs, des complications thrombotiques et de décès. (148)

Une comparaison non randomisée entre HBPM et HNF suggère que dans la TVC, l'HBPM conduit également à de meilleurs résultats. (149)

Cette observation a été confirmée par un essai randomisé monocentrique, alors qu'un autre petit essai n'a trouvé aucune différence significative dans ses résultats. (150, 151)

Étonnamment, et malgré les données plutôt convaincantes que L'HBPM est meilleure que l'HNF pour le traitement de la TVC, des enquêtes indiquent que de nombreux médecins - en particulier les neurologues - préfèrent encore l'HNF à l'HBPM. (152, 153)

En tout cas, les dernières recommandations de l'EAN suggèrent de traiter la TVC aiguë avec des HBPM au lieu de l'HNF, sauf si contre-indication à cette dernière, si la situation clinique nécessite une inversion rapide de l'effet anticoagulant, ou s'il y'a nécessité d'intervention neurochirurgicale. (154)

Deux essais thérapeutiques randomisés ont évalué le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant contre placebo chez des patients ayant une TVC prouvée.

Le premier essai d'Einhäupl et al (155) est un essai mono centrique, utilisant de l'HNF en IV, adaptée au poids, qui a été arrêté après l'inclusion de 20 patients, du fait d'un bénéfice statistique significatif en faveur de l'héparine.

À trois mois, dans le groupe traité, huit patients sur dix (8/10) avaient totalement récupéré et deux patients (2/10) gardaient un déficit modéré.

En revanche, dans le groupe contrôle, trois patients (3/10) étaient décédés, six (6/10) avaient un déficit modéré et un seul (1/10) avait récupéré totalement.

Avant la mise en route du traitement, trois patients dans le groupe traité et deux dans le groupe contrôle avaient un infarctus hémorragique sur le scanner.

Aucune hémorragie symptomatique n'a été observée dans le groupe traité par héparine, alors que trois patients ont eu une hémorragie dans le groupe contrôle (deux de ces patients n'avaient pas d'hémorragie initiale).

Aucun nouveau cas d'hémorragie intracérébrale n'a eu lieu après le début de l'héparine.

Einhäupl et al (13) ont également signalé leur expérience rétrospective chez 43 patients ayant une TVC avec hémorragie intracérébrale; 27 des 43 patients ont été traités par héparine non fractionnée en IV après avoir décelé l'hémorragie.

De ces 27 patients ayant bénéficié de l'HNF, 15% des patients sont décédés.

Chez les 16 patients n'ayant pas reçu l'HNF, 69% sont décédés.

Enfin sur le total, 52% des patients ont complètement récupéré.

Les auteurs ont conclu que l'anticoagulation est un traitement efficace chez les patients atteints de TVC, et que l'hémorragie intracérébrale n'est pas une contre-indication à l'anticoagulation.

Si ces résultats sont encourageants, l'étude a fait l'objet de quelques critiques méthodologiques, comme un début tardif du traitement après le début des symptômes (en moyenne un mois).

Un autre essai randomisé multicentrique européen (156), plus récent et portant sur 59 patients (30 traités, 29 placebo), a été mené à terme.

Les patients traités recevaient une HBPM en SC, la Nadroparine (180 anti-Xa/kg/24 heures) pendant trois semaines, suivie de trois mois d'anticoagulants oraux.

À trois semaines, six des trente patients (6/30 soit 20 %) traités avaient une évolution défavorable (définie par un décès ou un index de Barthel inférieur à 15 – annexe 1) contre sept sur vingt-neuf (7/29 soit 24%) dans le groupe contrôle.

À trois mois, une évolution défavorable était constatée respectivement dans 13 et 21 % des cas.

Une récupération complète était présente respectivement dans 12 et 28 % des cas.

Aucune de ces différences n'était statistiquement significative.

La même proportion de patients avait un infarctus hémorragique avant traitement (respectivement 50 et 48 % des cas).

Aucun patient n'a eu d'hémorragie symptomatique.

Cependant, un patient du groupe Nadroparine a eu un saignement gastro-intestinal majeur, et un patient dans le groupe placebo est mort d'une embolie pulmonaire.

Les auteurs ont conclu que les patients atteints de TVC traités avec des anticoagulants avaient un résultat favorable plus souvent que les témoins, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Ce deuxième essai est donc globalement négatif, et il paraît difficile d'attribuer cette différence aux modalités d'administration des anticoagulants.

Il est toutefois intéressant de noter que 13 % des patients traités avaient une hypertension intracrânienne, contre 28 % dans le groupe contrôle, ces patients ayant classiquement un bon pronostic (157).

Une méta-analyse de ces deux études effectuée par la revue Cochrane (158) a montré un bénéfice du traitement anticoagulant sur le pronostic vital et fonctionnel du patient, même s'il est modeste (et non statistiquement significatif).

Les chercheurs de Cochrane ont conclu que le traitement anticoagulant pour la TVC semble être sûr même chez les patients atteints d'hémorragie intracérébrale.

Ils ont reconnu que la réduction du risque de décès ou de dépendance n'a pas atteint une signification statistique, et que les cliniciens devront fonder leurs décisions de traitement sur les éléments de preuve disponibles.

Les dernières lignes directrices de l'American Heart Association / American Stroke Association et de la Fédération européenne des sociétés neurologiques, basées en grande partie sur l'examen Cochrane, recommandent que l'anticoagulation soit administrée à tous les patients atteints de TVC qui n'ont pas de contre-indications pour l'anticoagulation (154).

En se basant donc sur les essais ci-dessus et les lignes directrices professionnelles, l'anticoagulation continue d'être le traitement de choix pour presque tous les patients atteints de TVC.

Cependant, en l'absence d'essais randomisés à grande échelle et d'importance statistique, il n'est pas surprenant de trouver des scientifiques

sceptiques avec des opinions différentes selon lesquelles l'anticoagulation ne peut être recommandée pour tous les patients atteints de TVC.

Dans un numéro de Stroke en 2013, le Dr David Cundiff passe en revue tous les rapports publiés de 1990 à 2013 sur la sécurité et l'efficacité de l'anticoagulation chez les patients âgés de plus de 15 ans avec une TVC (62 études avec un total de 5155 patients), incluant ainsi un grand nombre d'études qui ont été exclues de l'analyse Cochrane (159)

Il rapporte que le risque de récurrence de la thrombose veineuse était significativement plus élevé alors que les patients prenaient des anticoagulants, et que le risque de préjudice causé par les anticoagulants, en particulier le risque lié au saignement, était considérable (159).

Il soutient qu'il n'y a aucune preuve fondée sur l'efficacité ou la sécurité du traitement anticoagulant dans la TVC.

Cette étude a malheureusement plusieurs limites, minimisant considérablement l'interprétation de ses conclusions.

Malgré le fait que l'auteur se soit appuyé sur les communications personnelles pour obtenir des données non publiées sur les résultats et le statut de l'anticoagulation dans les études publiées précédemment, seule une poignée d'études fournissaient une partie ou la totalité des données.

De même, peu d'études ont rapporté des données sur la récurrence de la thrombose veineuse.

En outre, le calcul du taux de récurrence par mois est inférieur à l'idéal, étant donné que la durée de suivi dans diverses études a varié de moins de 3 mois à plus de 3 ans.

L'impact du biais de sélection sur le choix de la thérapie chez différents patients ne peut être ni vérifié ni ignoré.

Enfin, il manque plusieurs éléments de données importants dans l'étude de Cundiff, tels que la cause et les facteurs de risque de décès chez les patients ayant reçu un traitement anticoagulant; il faut savoir pour constater que leur mort était liée à l'anticoagulation.

Malgré ces limites, l'auteur soulève des préoccupations valables et des questions d'importance clinique et thérapeutique qui doivent encore obtenir réponse.

L'utilisation d'anticoagulants chez les patients souffrant de TVC pose un risque réel : L'hémorragie intracérébrale.

Il existe un manque de données sur l'occurrence de novo ou l'aggravation d'une hémorragie intracérébrale après traitement anticoagulant chez un grand nombre de patients, ne permettant pas d'avoir une estimation plus solide du risque.

De même, les données fiables sur les sous-groupes de patients atteints de TVC qui ont pu bénéficier ou non d'un traitement anticoagulant font défaut.

L'étendue, le nombre et l'emplacement des sinus affectés, ainsi que les causes identifiées pour la TVC influencent-ils la prise de décision ?

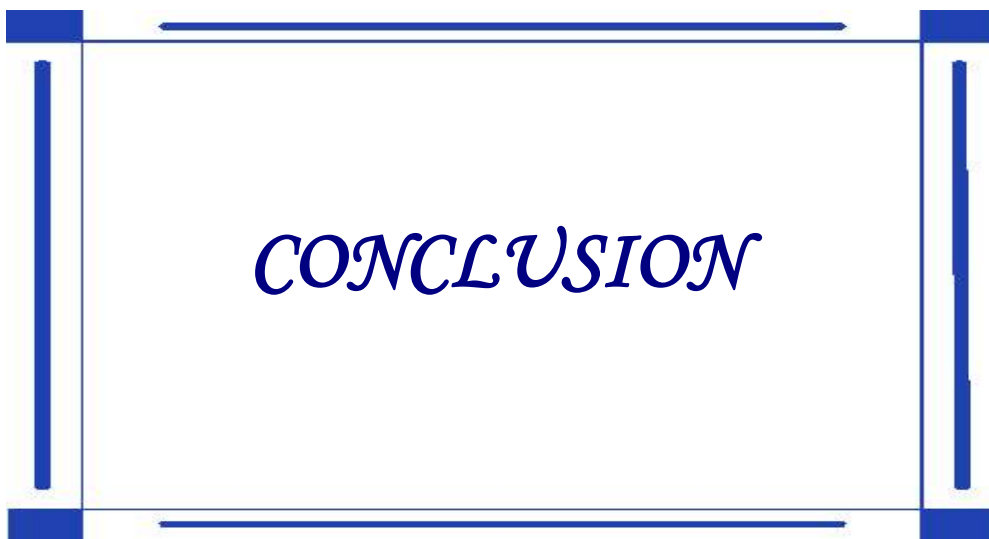
Une des découvertes les plus intrigantes de l'examen de Cundiff (159) sont ses résultats selon lesquels le taux de mortalité intra-hospitalier était plus faible chez les patients ayant reçu un traitement anticoagulant, et que les patients recevant des anticoagulants en ambulatoire après hospitalisation avaient des taux

de mortalité inférieurs, mettant en avant que l'anticoagulation diminue la mortalité sans équivoque, sans pour autant avoir une sécurité totale.

Par conséquent, la question est de savoir si les anticoagulants doivent être évités au nom de la sécurité, surtout en l'absence d'essais randomisés à grande échelle avec une signification statistique. En tout cas, la question de si les patients avec une TVC peuvent être traités en toute sécurité avec les anticoagulants oraux directs n'a toujours pas de réponse claire et concrète. (160, 161)

Comme dit précédemment, il y'a absence de données sur l'occurrence de novo ou l'aggravation d'une hémorragie intracérébrale malgré un traitement anticoagulant instauré, persiste donc une interrogation quant à l'arrêt ou le maintien de ce dernier quand cette situation se présente.

Dans notre cas, notre patiente a vu son état se dégrader et son IRM a montré une extension de la TVC a plusieurs sinus en plus de l'aggravation de l'hémorragie et le début d'engagement, et par conséquent, ce facteur fût un facteur clé ayant motivé la prise de décision de l'équipe dans le sens du maintien de l'anticoagulation, en plus du pronostic vital en jeu, mais en substituant l'HNF par de l'HBPM.



*CONCLUSION*

En conclusion, vu que les anticoagulants ne montrent aucune efficacité statistiquement significative en comparaison avec le placebo comme remarqué dans la méta-analyse Cochrane (158), ainsi qu'en l'absence de preuves sur la sécurité du traitement anticoagulant chez les patients présentant une hémorragie intracérébrale initiale en plus de la thrombose veineuse cérébrale, la décision thérapeutique doit être individualisée et prise avec grande précaution, et le risque de resaignement doit être pris en considération comme c'est le cas pour notre patiente. Par ailleurs, d'autres données concernant la sécurité et l'efficacité du traitement anticoagulant chez le sous-groupe de patients ayant une TVC avec hémorragie intracérébrale initiale s'avèrent nécessaires pour améliorer la prise en charge et faciliter la prise de décision aux cliniciens, car aucun consensus n'est disponible pour ces patients.



# *RESUMES*

## Résumé

**Titre:** Thrombophlébite cérébrale du post-partum avec hémorragie cérébrale: Le traitement anticoagulant est-il sans risque? A propos d'un cas

**Auteur:** Ismail ZIAN

**Mots-clés:** Thrombose veineuse cérébrale-post-partum-anticoagulants-hémorragie intracérébrale

Le traitement actuellement recommandé pour la thrombose veineuse cérébrale (TVC) est l'anticoagulation, et la présence d'une hémorragie intracrânienne (HIC) n'en constitue pas une contre-indication. Nous présentons un cas de TVC associé à une HIC où le traitement par héparine était associé à un resaignement; nous examinons les données actuelles sur la sécurité de l'anticoagulation chez les patients atteints de TVC associée à une HIC. Notre patiente est une femme primipare de 27ans qui s'est présentée à J-15 du post-partum avec des céphalées et des troubles de conscience et une crise épileptique. La TDM a montré une hémorragie fronto-pariétale gauche avec probable thrombose du sinus transverse gauche, faisant suspecter le diagnostic de TVC. De l'héparine sodique a été administrée et après 24heures, la patiente a présenté une dégradation de son état neurologique, nous mettant devant le dilemme du maintien ou l'arrêt de l'anticoagulation. L'angio-IRM a montré l'extension de la thrombose à d'autres sinus et une aggravation de l'hémorragie, confirmant le diagnostic de TVC. La décision finale était de maintenir l'anticoagulation, et la patiente a finalement eu une bonne évolution. Les preuves sur la sécurité des anticoagulants pour la TVC proviennent de 2 essais randomisés. Une méta-analyse de ces études a suggéré que chez les patients atteints de TVC et traités avec des anticoagulants, le risque de HIC est faible, mais a reconnu qu'un pourcentage allant jusqu'à 9% de récurrence ou d'aggravation de l'HIC ne peut être exclu. En l'absence de données suffisamment probantes sur l'innocuité de l'anticoagulation chez les patients atteints de TVC associée à une HIC, la décision thérapeutique doit être individualisée, et le risque de récurrence doit être évalué chez ces patients.

## Abstract

**Title:** Cerebral venous thrombosis of the post-partum with intracerebral hemorrhage : Is the anticoagulant treatment safe ? About a case

**Author:** Ismail ZIAN

**Keywords:** Cerebral venous thrombosis-post-partum-anticoagulants-intracerebral hemorrhage

The current recommended treatment for cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is anticoagulation, and the presence of intracranial hemorrhage (ICH) is not a contraindication. We present a case of ICH associated with CVST in which heparin treatment was associated with rebleeding, and we review current evidence of anticoagulation safety in patients with ICH associated with CVST. Our patient is a 27-year-old primiparous woman who presented at 15 days of the post-partum with headache, loss of consciousness and seizures. Brain CT showed a left frontoparietal hemorrhage and a probable left transverse sinus thrombosis, which made the suspicion of CVST. Intravenous heparin was administered, and after 24 hours, the patient had an aggravation of her neurological status, putting us in front of a dilemma ; maintain or stop the anticoagulation. Angiographic-MRI showed the extension of the thrombosis to other sinuses and an aggravation of the bleeding, confirming the diagnosis of CVST. The final decision was to maintain the treatment, and the patient had finally a good outcome. The evidence for the safety of anticoagulants in CVST comes from 2 small randomized trials. A meta-analysis of those studies suggested that in CVST patients who are treated with anticoagulants, the risk of ICH is low, but acknowledged that an impact of up to 9% of new ICH cannot be ruled out. As there is not enough evidence for the safety of anticoagulant therapy in patients with early ICH associated with CVST, the therapeutic decision must be individualized, and the rebleeding risk should be weighed in those patients.

## ملخص

**العنوان :** التهاب الوريد الخثاري الدماغى فى مرحلة ما بعد الولادة مع نزيف دماغى: هل العلاج المضاد للتخثر آمن؟ حول حالة.

**من طرف :** إسماعيل زيان.

**الكلمات الأساسية :** تخثر وريدى دماغى، بعد الولادة، مضادات التخثر، نزف داخل المخ.

العلاج الموصى به حاليا لتجلط الدم الوريدي الدماغى هو مضادات تخثر الدم، ووجود نزيف داخل الجمجمة ليس مانعا. نقدم حالة من تجلط الدم الوريدي الدماغى اضافة الى نزيف داخل الجمجمة، حيث ارتبط العلاج بالهيبارين مع إعادة نزيف، ونحن نستعرض البيانات الحالية على سلامة مضادات تخثر الدم عند المرضى الذين يعانون من تخثر وريدي دماغى مقارن مع نزيف داخل الجمجمة. مريضتنا هي امرأة حامل لأول مرة تبلغ من العمر 27 عاما والتي قدمت 15 يوما بعد الولادة مع الصداع واضطرابات في الوعي بالإضافة إلى نوبة الصرع. وأظهر الكشف بالماسح الضوئي للدماغ نزيف جبهى جدارى أيسر وتجلط للدم محتمل في الجيب المستعرض الأيسر، الذي يشير إلى تشخيص الخثار الوريدي الدماغى.

تم إعطاء الهيبارين الصوديوم وبعد مرور 24 ساعة، تدهور الوضع العصبى للمريضة، مما يضعنا أمام معضلة الحفاظ على أو منع العلاج المضاد للتخثر. وأظهر التصوير بالرنين المغناطيسى أنجيو تمديد التخثر إلى الجيوب الأنفية الأخرى وتفاقم النزيف الموجود، مما يؤكد تشخيص تخثر وريدي دماغى. وكان القرار النهائى هو الحفاظ على العلاج المضاد للتخثر، والمريضة أخيرا تطورت إيجابيا.

الأدلة على سلامة مضادات التخثر لتجلط الدم الوريدي الدماغى يأتي من تجربتين عشوائيتين صغيرتين. وأظهر تحليل تلوي لهذه الدراسات أنه عند المرضى الذين يعانون من تخثر وريدي دماغى ويعالجون بمضادات التخثر، خطر نزيف داخل الجمجمة منخفضة، لكنه اعترف بأن ما يصل إلى 9% من تكرار أو تفاقم النزيف داخل الجمجمة لا يمكن استبعاده.

فى غياب بيانات قاطعة بما فيه الكفاية على سلامة العلاج مضاد للتخثر عند المرضى الذين يعانون من تخثر وريدي دماغى مرتبط بنزيف داخل الجمجمة، يجب أن تكون فردية القرار العلاجى، ويجب تقييم خطر تكرار الحالة عند هؤلاء المرضى.



*BIBLIOGRAPHIE*

- [1] Katrak SM. Cerebral venous thrombosis Neurological Practice: An Indian perspective 2005;15 336-49.
- [2] Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F, Investigators I. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. Stroke. 2005;36(9):1927-32.
- [3] Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. Stroke. 1993;24(12):1880-4.
- [4] de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandembroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. BMJ. 1998;316(7131):589-92.
- [5] Aaron S, Alexander M, Maya T, Mathew V, Goel M, Nair SC, et al. Underlying prothrombotic states in pregnancy associated cerebral venous thrombosis. Neurol India. 2010;58(4):555-9.
- [6] Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauthier JY, Mackowiak-Cordoliani MA, Girot M, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. J Neurol. 2003;250(1):29-35.

- [7] Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Investigators I. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-70.
- [8] Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F, Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study G. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):177-82.
- [9] Girot M, Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, et al. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(2):337-42.
- [10] Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, Kojan S, Sheikh Z, Dai A, et al. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(2):49-54.
- [11] Alonso M, Egidio, JA. Management of cerebral infarction in the acute phase: ad hoc. Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN Neurologia. 1998;13(3):13-23.
- [12] Einhaupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):553-9.
- [13] Einhaupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1229-35.

- [14] Ribes MF. Des recherches faites sur la phlébite. *Revue Medicale Française et Etrangère et Journal de Clinique de l'Hôtel-Dieu et de la Charité de Paris*. 1825;3:5–41.
- [15] Kalbag RMW, A. L. . *Cerebral Venous Thrombosis*. Oxford Univ Press. 1967.
- [16] Abercrombie J. *Pathological and Practical Researches on Diseases of the Brain and Spinal Cord*. Waugh and Innes. 1826.
- [17] Bansal BC, Gupta RR, Prakash C. Stroke during pregnancy and puerperium in young females below the age of 40 years as a result of cerebral venous/venous sinus thrombosis. *Jpn Heart J*. 1980;21(2):171-83.
- [18] Huhn A. Clinical aspects of intracranial venous thrombosis [German]. *Radiologe*. 1971;11:377-90.
- [19] Krayenbuhl HA. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg*. 1966;14:1-24.
- [20] Bousser MG. [Cerebral venous thrombosis. Report of 76 cases]. *J Mal Vasc*. 1991;16(3):249-54; discussion 54-5.
- [21] Goldberg AL, Rosenbaum AE, Wang H, Kim WS, Lewis VL, Hanley DF. Computed tomography of dural sinus thrombosis. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(1):16-20.
- [22] Mattle HP, Wentz KU, Edelman RR, Wallner B, Finn JP, Barnes P, et al. Cerebral venography with MR. *Radiology*. 1991;178(2):453-8.

- [23] Dentali F, Poli D, Scoditti U, Di Minno MN, De Stefano V, Siragusa S, et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1297-302.
- [24] Pai N, Ghosh K, Shetty S. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis: a study from India. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5):540-3.
- [25] [http://slideplayer.fr/slide/469528/1/images/25/TRAITEMENT+PAR+AVK+Action+indirecte+par+inhibition+de+la+vitamine+K+n%C3%A9cessaire+%C3%A0+la+synth%C3%A8se+des+facteurs+de+coagulation+\(II,+VII,+IX,+X\).jpg](http://slideplayer.fr/slide/469528/1/images/25/TRAITEMENT+PAR+AVK+Action+indirecte+par+inhibition+de+la+vitamine+K+n%C3%A9cessaire+%C3%A0+la+synth%C3%A8se+des+facteurs+de+coagulation+(II,+VII,+IX,+X).jpg)
- [26] [http://www.radioanatomie.com/23\\_veines/01\\_sagittal\\_tdm.php?langue=fr](http://www.radioanatomie.com/23_veines/01_sagittal_tdm.php?langue=fr).
- [27] Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy. In: Bloom AL, Thomas DP, editors. *Haemostasis and thrombosis.* 2nd ed. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone; 1987. p. 570-84.
- [28] Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *EMC - Hématologie.* 2005;2(2):132-43.
- [29] Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1984;52(2):176-82.

- [30] Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990;75(3 Pt 1):385-9.
- [31] Caldwell DC, Williamson RA, Goldsmith JC. Hereditary coagulopathies in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1985;28(1):53-72.
- [32] Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001;13(2):115-9.
- [33] Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(9):744-9.
- [34] Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1983;61(2):238-40.
- [35] Wallenburg HC, van Kessel PH. Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a nonradioisotopic technique. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85(1):33-6.
- [36] Fitzgerald DJ, Mayo G, Catella F, Entman SS, FitzGerald GA. Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(2):325-30.
- [37] Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(2):153-68.

- [38] Dreyfus M, Veyradier A, Lambert T, Blot I, Tchernia G. Hématologie et grossesse. *Traité d'obstétrique*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2003. p. 617-34.
- [39] Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest*. 1981;12(3):141-54.
- [40] Asakura H, Ohshita T, Suzuki S, Araki T. Correlation between grade III placenta and plasma antithrombin III activity in full term pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;52(1):47-50.
- [41] Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):147-50.
- [42] Malm J, Laurell M, Dahlback B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br J Haematol*. 1988;68(4):437-43.
- [43] Fernandez JA, Estelles A, Gilabert J, Espana F, Aznar J. Functional and immunologic protein S in normal pregnant women and in full-term newborns. *Thromb Haemost*. 1989;61(3):474-8.
- [44] Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 1998;79(6):1166-70.

- [45] Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost.* 1999;81(4):527-31.
- [46] Giavarina D, Mezzena G, Dorizzi RM, Soffiati G. Reference interval of D-dimer in pregnant women. *Clin Biochem.* 2001;34(4):331-3.
- [47] de Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):95-100.
- [48] Sarig G, Brenner B. Coagulation, inflammation, and pregnancy complications. *Lancet.* 2004;363(9403):96-7.
- [49] [https://sfcadio.fr/sites/default/files/Enseignement/CNEC/Ref\\_Cardiologie/ch27\\_antithrombotique.pdf](https://sfcadio.fr/sites/default/files/Enseignement/CNEC/Ref_Cardiologie/ch27_antithrombotique.pdf).
- [50] <http://www.revuedesante.com/Article/antivitamine-k-629.html>.
- [51] <http://slideplayer.fr/slide/495355/2/images/30/Fr%C3%A9quence+surveillance+INR.jpg>.
- [52] [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage\\_en\\_avk\\_situations\\_a\\_risque\\_et\\_accidents\\_hemorragiques\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf).
- [53] <http://www.esculape.com/medicament-alerte/naco-indications-posologies-ANSM-2013.html>.

- [54] Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. *Adv Neurol.* 2003;92:225-32.
- [55] Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke.* 2012;43(12):3375-7.
- [56] Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke.* 2016;47(9):2180-2.
- [57] Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarrad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(2):117-21.
- [58] Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke.* 2008;39(10):2707-11.
- [59] Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, Broeg-Morvay A, Silvis SM, Heldner MR, et al. Risk of Cerebral Venous Thrombosis in Obese Women. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):579-84.
- [60] Lauw MN, Barco S, Coutinho JM, Middeldorp S. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(8):913-27.

- [61] Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S238-44.
- [62] Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1791-8.
- [63] Zuurbier SM, Coutinho JM, Stam J, Canhao P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, et al. Clinical Outcome of Anticoagulant Treatment in Head or Neck Infection-Associated Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke.* 2016;47(5):1271-7.
- [64] Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kurtuncu M, Tuncay R, et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol.* 2009;256(7):1134-42.
- [65] Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-65.
- [66] Coutinho JM, Stam J, Canhao P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache. *Stroke.* 2015;46(1):245-7.
- [67] de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. *Lancet.* 1996;348(9042):1623-5.
- [68] Benhamou D, Hamza J, Ducot B. Post partum headache after epidural analgesia without dural puncture. *Int J Obstet Anesth.* 1995;4(1):17-20.

- [69] Palot P, Jolly DH, Visseaux H, Botmans C, Abdi M, Gabriel R, et al. [Low back pain and headache during immediate postpartum. Role of obstetrical epidural analgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1995;14(1):1-7.
- [70] Goldszmidt E, Kern R, Chaput A, Macarthur A. The incidence and etiology of postpartum headaches: a prospective cohort study. *Can J Anaesth.* 2005;52(9):971-7.
- [71] Scharff L, Marcus DA, Turk DC. Headache during pregnancy and in the postpartum: a prospective study. *Headache.* 1997;37(4):203-10.
- [72] Smedstad KG. Dealing with post-dural puncture headache--is it different in obstetrics? *Can J Anaesth.* 1998;45(1):6-9.
- [73] Stride PC, Cooper GM. Dural taps revisited. A 20-year survey from Birmingham Maternity Hospital. *Anaesthesia.* 1993;48(3):247-55.
- [74] Lybecker H, Djernes M, Schmidt JF. Postdural puncture headache (PDPH): onset, duration, severity, and associated symptoms. An analysis of 75 consecutive patients with PDPH. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(5):605-12.
- [75] Borum SE, Naul LG, McLeskey CH. Postpartum dural venous sinus thrombosis after postdural puncture headache and epidural blood patch. *Anesthesiology.* 1997;86(2):487-90.
- [76] Stocks GM, Wooller DJ, Young JM, Fernando R. Postpartum headache after epidural blood patch: investigation and diagnosis. *Br J Anaesth.* 2000;84(3):407-10.

- [77] Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol.* 2000;57(11):1617-22.
- [78] Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Seizure.* 2014;23(2):135-9.
- [79] Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G, Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study G. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):78-83.
- [80] Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure.* 2012;21(8):639-42.
- [81] Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology.* 2003;60(3):400-4.
- [82] Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia.* 2002;43(10):1175-80.
- [83] De Herdt V, Dumont F, Henon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology.* 2011;77(20):1794-800.

- [84] Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F, Investigators I. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke*. 2008;39(4):1152-8.
- [85] Ronzière T. *Thrombophlébites cérébrales : Diagnostic et prise en charge*. 2011.
- [86] Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):162-70.
- [87] Kalita J, Bhoi SK, Chandra S, Misra UK. Reversible parkinsonian features in deep cerebral venous sinus thrombosis. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(5):740-2.
- [88] Arquizan C. Thrombophlébite cérébrale : Aspects cliniques, diagnostic et traitement. *Réanimation*. 2001;10(4):383-91.
- 89] McLean BN. Dural sinus thrombosis. *Br J Hosp Med*. 1991;45(4):226-31.
- [90] Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis--a review of 38 cases. *Stroke*. 1985;16(2):199-213.
- [91] Newman DS, Levine SR, Curtis VL, Welch KM. Migraine-like visual phenomena associated with cerebral venous thrombosis. *Headache*. 1989;29(2):82-5.
- [92] Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin*. 1992;10(1):87-111.

- [93] Chiras J, Bousser MG, Meder JF, Koussa A, Bories J. CT in cerebral thrombophlebitis. *Neuroradiology*. 1985;27(2):145-54.
- [94] Anxionnat R, Blanchet B, Dormont D, Bracard S, Chiras J, Maillard S, et al. Present status of computerized tomography and angiography in the diagnosis of cerebral thrombophlebitis cavernous sinus thrombosis excluded. *J Neuroradiol*. 1994;21(2):59-71.
- [95] Wendling LR. Intracranial venous sinus thrombosis: diagnosis suggested by computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1978;130(5):978-80.
- [96] [https://www.info-radiologie.ch/thrombose\\_sinus\\_sagittal.php](https://www.info-radiologie.ch/thrombose_sinus_sagittal.php).
- [97] Linn J, Bruckmann H. Cerebral venous and dural sinus thrombosis\* : state-of-the-art imaging. *Clin Neuroradiol*. 2010;20(1):25-37.
- [98] Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(12):1145-50.
- [99] Wasay M, Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. *J Neuroimaging*. 2005;15(2):118-28.
- [100] Dormont D, Anxionnat R, Evrard S, Louaille C, Chiras J, Marsault C. MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol*. 1994;21(2):81-99.
- [101] Mas JL, Meder JF, Meary E, Bousser MG. Magnetic resonance imaging in lateral sinus hypoplasia and thrombosis. *Stroke*. 1990;21(9):1350-6.

- [102] Tehindrazanarivelo A, Evrard S, Schaison M. Prospective study of cerebral sinus venous thrombosis in patients presenting with benign intracranial hypertension. *Cerebrovasc Diseases* 1992 ;; 2 ::22-7.
- [103] Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88.
- [104] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158-92.
- [105] Canhao P, Abreu LF, Ferro JM, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, et al. Safety of lumbar puncture in patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol*. 2013;20(7):1075-80.
- [106] Enevoldson TP, Russell RW. Cerebral venous thrombosis: new causes for an old syndrome? *Q J Med*. 1990;77(284):1255-75.
- [107] Southwick FS, Richardson EP, Jr., Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(2):82-106.
- [108] Mas JL, Meder JF. Cerebral venous thrombosis. In : Bogousslavsky, J ; Caplan, L Eds ; *Cerebrovascular diseases*. 1998;2:1487-501.

- [109] Zuurbier SM, van den Berg R, Troost D, Majoie CB, Stam J, Coutinho JM. Hydrocephalus in cerebral venous thrombosis. *J Neurol*. 2015;262(4):931-7.
- [110] Lobo S, Ferro JM, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Canhao P, Stam J, et al. Shunting in acute cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(1):38-42.
- [111] Canhao P, Cortesao A, Cabral M, Ferro JM, Stam J, Bousser MG, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke*. 2008;39(1):105-10.
- [112] Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):877-83.
- [113] Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005;36(8):1720-5.
- [114] Aaron S, Alexander M, Moorthy RK, Mani S, Mathew V, Patil AK, et al. Decompressive craniectomy in cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(9):995-1000.
- [115] Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*. 2011;42(10):2825-31.

- [116] Mohindra S, Umredkar A, Singla N, Bal A, Gupta SK. Decompressive craniectomy for malignant cerebral oedema of cortical venous thrombosis: an analysis of 13 patients. *Br J Neurosurg.* 2011;25(3):422-9.
- [117] Zhang S, Zhao H, Li H, You C, Hui X. Decompressive craniectomy in hemorrhagic cerebral venous thrombosis: clinicoradiological features and risk factors. *J Neurosurg.* 2017;127(4):709-15.
- [118] Zuurbier SM, Coutinho JM, Majoie CB, Coert BA, van den Munckhof P, Stam J. Decompressive hemicraniectomy in severe cerebral venous thrombosis: a prospective case series. *J Neurol.* 2012;259(6):1099-105.
- [119] Theaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, Vahedi K, et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke.* 2010;41(4):727-31.
- [120] Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood.* 2006;108(4):1129-34.
- [121] Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke.* 2014;45(5):1338-41.
- [122] Ferro JM, Bacelar-Nicolau H, Rodrigues T, Bacelar-Nicolau L, Canhao P, Crassard I, et al. Risk score to predict the outcome of patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(1):39-44.

- [123] Zuurbier SM, Hiltunen S, Tatlisumak T, Peters GM, Silvis SM, Haapaniemi E, et al. Admission Hyperglycemia and Clinical Outcome in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2016;47(2):390-6.
- [124] Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999;53(7):1537-42.
- [125] Kowoll CM, Kaminski J, Weiss V, Bosel J, Dietrich W, Juttler E, et al. Severe Cerebral Venous and Sinus Thrombosis: Clinical Course, Imaging Correlates, and Prognosis. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):392-9.
- [126] Soyer B, Rusca M, Lukaszewicz AC, Crassard I, Guichard JP, Bresson D, et al. Outcome of a cohort of severe cerebral venous thrombosis in intensive care. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):29.
- [127] Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, van der Meer J, De Keyser J, Luijckx GJ. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(3):198-202.
- [128] Buccino G, Scoditti U, Patteri I, Bertolino C, Mancina D. Neurological and cognitive long-term outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(5):330-5.
- [129] Bugnicourt JM, Guegan-Massardier E, Roussel M, Martinaud O, Canaple S, Triquenot-Bagan A, et al. Cognitive impairment after cerebral venous thrombosis: a two-center study. *J Neurol*. 2013;260(5):1324-31.

- [130] Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T. Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients. *J Neurol*. 2016;263(3):477-84.
- [131] Purvin VA, Trobe JD, Kosmorsky G. Neuro-ophthalmic features of cerebral venous obstruction. *Arch Neurol*. 1995;52(9):880-5.
- [132] Arauz A, Vargas-Gonzalez JC, Arguelles-Morales N, Barboza MA, Calleja J, Martinez-Jurado E, et al. Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):247-51.
- [133] Herweh C, Griebel M, Geisbusch C, Szabo K, Neumaier-Probst E, Hennerici MG, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(4):681-7.
- [134] Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis. *Journal of the neurological sciences*. 2010;292(1-2):11-5.
- [135] Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):595-603.

- [136] Miranda B, Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke*. 2010;41(9):1901-6.
- [137] Lim HY, Ng C, Donnan G, Nandurkar H, Ho P. Ten years of cerebral venous thrombosis: male gender and myeloproliferative neoplasm is associated with thrombotic recurrence in unprovoked events. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(3):423-31.
- [138] Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation*. 2010;121(25):2740-6.
- [139] ISRCTNregistry. EXCOA-CVT study : the benefit of EXtending oral antiCOAgulation treatment after acute Cerebral Vein Thrombosis. ISRCTN 2014;<http://www.isrctn.com/ISRCTN25644448>.
- [140] Aguiar de Sousa D, Canhao P, Ferro JM. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Stroke*. 2016;47(3):713-8.
- [141] Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Banuelos-Becerra LJ, Torres-Anguiano C, Gonzalez-Padilla C, Arauz A, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(5):395-400.

- [142] Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006;26 Suppl 1:S19-41; discussion S2-3.
- [143] Kouach J, Mounach J, Moussaoui D, Belyamani L, Dehayni M. [Akinetic mutism revealing a postpartum cerebral venous thrombosis]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29(2):167-8.
- [144] Cole B, Criddle LM. A case of postpartum cerebral venous thrombosis. *J Neurosci Nurs*. 2006;38(5):350-3.
- [145] Stansfield FR. Puerperal Cerebral Thrombophlebitis Treated by Heparin. *Br Med J*. 1942;1(4239):436-8.
- [146] Krayenbuhl HA. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1968;10:1-24.
- [147] Gettelfinger DM, Kokmen E. Superior Sagittal Sinus Thrombosis. *Arch Neurol*. 1977;34(1):2-6.
- [148] Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):CD001100.
- [149] Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2010;41(11):2575-80.

- [150] Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(4):357-61.
- [151] Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2012;19(7):1030-6.
- [152] Coutinho JM, Seelig R, Bousser MG, Canhao P, Ferro JM, Stam J. Treatment variations in cerebral venous thrombosis: an international survey. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(3):298-300.
- [153] Field TS, Camden MC, Al-Shimemeri S, Lui G, Lee AY. Antithrombotic Strategy in Cerebral Venous Thrombosis: Differences Between Neurologist and Hematologist Respondents in a Canadian Survey. *Can J Neurol Sci*. 2017;44(1):116-9.
- [154] Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1203-13.
- [155] Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*. 1991;338(8767):597-600.

- [156] de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999;30(3):484-8.
- [157] Lewis MB, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke*. 1999;30(8):1729.
- [158] Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(8):CD002005.
- [159] Cundiff DK. Evidence basis for anticoagulants for cerebral sinus venous thrombosis? Reply by David K. Cundiff. *Stroke*. 2013;44(11):e151.
- [160] Geisbusch 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(8):2469-71.
- [161] Mendonca 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(7):1115-8.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

**التهاب الوريد الخثاري الدماغى  
فى مرحلة ما بعد الولادة مع نزيف دماغى:  
هل العلاج المضاد للتخثر آمن؟  
بصدد حالة واحدة مع استعراض الأدبيات**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**السيد: إسماعيل زيان**

المزداد في: 19 أبريل 1990 بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه فى الطب**

الكلمات الأساسية: تخثر وريدى دماغى - بعد الولادة - مضاد التخثر - نزيف داخل المخ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ فى الإنعاش والتخدير

مشرف

السيد: خليل أبو العلاء

أستاذ فى الإنعاش والتخدير

السيد: بوشعيب رضوان

أستاذ فى طب الأشعة

أعضاء

السيدة: محجوبة بوطربوش

أستاذة فى جراحة الدماغ والأعصاب

السيد: جواد كواش

أستاذ فى أمراض النساء والتوليد