

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES du POST-PARTUM : CONDUITE À TENIR

MANAGEMENT of POST-PARTUM DEEP VEIN THROMBOSIS

P. AUDRA¹, C. MULLET²

R É S U M É

Les thromboses veineuses profondes (TVP) sont une complication rare mais grave du post-partum. Elles touchent les membres inférieurs au niveau proximal ou distal mais aussi les veines iliaques et les veines pelviennes. La complication majeure est l'embolie pulmonaire (EP). Celle-ci est plus fréquente après césarienne et reste la première cause de mortalité maternelle dans les pays occidentaux.

En raison de la gravité de l'affection, le diagnostic doit être impérativement confirmé ou infirmé sans retard. L'échographie-Doppler des axes veineux doit être demandée au moindre doute. Le traitement antithrombotique à dose curative doit être débuté le plus rapidement possible. Les problèmes spécifiques du traitement anticoagulant dans le post-partum sont le risque hémorragique et l'allaitement maternel.

A la phase initiale, trois options sont possibles : 1) héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse, 2) sous-cutanée, 3) héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Il est démontré que les HBPM ont une efficacité comparable aux HNF et une sécurité égale ou supérieure. Les HNF et HBPM sont compatibles avec l'allaitement maternel.

La durée du traitement anticoagulant doit être de 3 mois minimum. Le traitement par anti-vitamines K (AVK) est généralement conseillé. Elles doivent être démarrées en l'absence de saignements dès le début de l'héparine. Cette dernière est poursuivie jusqu'à obtention d'un INR stable voisin de 2,5 (compris entre 2 et 3). En cas d'allaitement maternel, la warfarine (Coumadine®) est possible ; les autres AVK ne sont pas autorisées. Une alternative possible est la poursuite des HBPM pendant 3 mois. Le risque hémorragique serait plus faible. La surveillance du taux de plaquettes est indispensable.

Mots-clefs : thrombose veineuse profonde, post-partum.

S U M M A R Y

Deep venous thrombosis (DVT) following delivery is a rare but serious complication. It occurs in the lower limbs distally or proximally but also occurs in the iliac and pelvic veins. The major complication is pulmonary embolism (PE). The highest incidence is after a Caesarian section and it remains the commonest cause of maternal mortality in western countries.

Because of the seriousness of this condition the diagnosis must be confirmed or excluded without delay. Venous Doppler scanning must be carried out at the slightest suspicion. Anticoagulant therapy in therapeutic doses must be started as soon as possible. The specific problems associated with post-partum anticoagulant therapy are the haemorrhagic risk and maternal breast feeding.

Initially three options are possible : 1) unfractionated heparin (UFH) administered intravenously or 2) subcutaneously, 3) low molecular weight heparin (LMWH). It has been shown that LMWH is as effective as UFH and as safe or safer. UFH and LMWH are compatible with maternal breast feeding. Anticoagulant treatment must be continued for at least 3 months. Anti-vitamin K (AVK) medication is generally recommended and, in the absence of bleeding, should be started with the heparin.

The latter should be continued until a stable INR around 2,5 (between 2 and 3) has been obtained. Treatment with warfarin is possible during maternal breast feeding but the use of the other AVKs is contraindicated. A possible alternative is to continue the LMWH during 3 months – the risk of bleeding is said to be less. It is essential to check the platelet count regularly.

Keywords : deep venous thrombosis, post-partum.

1. Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital E.-Herriot, place d'Arsonval 69437 LYON CEDEX 03.
2. Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital E.-Herriot, place d'Arsonval 69437 LYON CEDEX 03.

La survenue dans le post-partum d'une thrombose veineuse profonde (TVP) est un événement peu fréquent mais potentiellement grave. Les thromboses profondes concernent essentiellement les veines des membres inférieurs au niveau proximal ou distal mais peuvent intéresser les veines iliaques et les veines pelviennes. La complication majeure est l'embolie pulmonaire (EP) qui reste une cause importante de décès. A plus long terme, les TVP exposent au risque de récurrence et de syndrome post-thrombotique. Pour réduire le nombre et la gravité des accidents, il faut premièrement pendant la grossesse et à l'accouchement cerner les patientes à risque élevé, deuxièmement en suites de couches diagnostiquer et traiter sans retard les thromboses avérées.

ÉPIDÉMIOLOGIE

On estime que la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) affecte 1 sur 1 000 à 2 000 grossesses pré-partum et post-partum confondus [1-4]. Le nombre d'accidents survenant après l'accouchement n'est pas clairement défini. Dans certaines séries, la MTEV est plus fréquente pendant la grossesse que dans le post-partum [1, 2]. Au contraire, dans d'autres, elle est plus fréquente après l'accouchement [3, 4]. Plusieurs facteurs expliquent ces différences. Les formes mineures peuvent être méconnues ou non colligées. Près de 40 % des thromboses sont diagnostiquées après la sortie de la maternité et peuvent ne pas être rattachées à la grossesse. Enfin l'incidence varie probablement en fonction des populations étudiées et du niveau de prévention appliqué dans les services.

L'embolie pulmonaire est pour tous les auteurs nettement plus fréquente dans le post-partum, en particulier après césarienne [2-4]. Au cours de ces 30 dernières années, la fréquence des décès maternels par EP après l'accouchement a considérablement diminué suite au levé précoce, à l'abandon des œstrogènes dans l'arrêt de la lactation et à la meilleure prise en compte des différents facteurs de risque. Cependant, dans les pays occidentaux l'EP reste la première cause de mortalité maternelle, avant la pré-éclampsie, l'hémorragie et l'infection. En Angleterre, entre 2000 et 2002, 17 décès par embolie pulmonaire dans le post-partum ont été rapportés pour environ 1,9 million de naissances, 7 après accouchement voie basse et 10 après césarienne [5]. Un taux voisin de 1 décès pour 100 000 naissances est également retrouvé en France et aux USA.

L'origine de la MTEV est multifactorielle. Les modifications physiologiques de la grossesse sont des facteurs prédisposants. L'hypercoagulabilité observée en fin de grossesse persiste en suites de couches pendant 4 à 6 semaines. De même, la diminution du flux veineux, débutant au deuxième trimestre, se normalise dans les six semaines environ du post-partum [6]. L'accouchement peut créer des lésions vasculaires en particulier en cas d'intervention. Cependant ces modifications ne permettent pas à elles seules d'expliquer la survenue d'une thrombose. Un certain nombre de

facteurs de risque individuels héréditaires et cliniques, rappelés par le Collège Royal Anglais des gynécologues obstétriciens (*Tableau I*), viennent se surajouter [5]. L'association d'un ou de plusieurs de ces facteurs aux prédispositions physiologiques de la grossesse conduit à la MTEV.

1. ÂGE > 35 ANS
2. OBÉSITÉ (> 80 kg)
3. TRAVAIL LONG (> 12 heures)
4. GROSSES VARICES
5. INFECTION INTERCURRENT
6. PRÉ-ÉCLAMPSIE
7. IMMOBILISATION (> 4 j)
8. CÉSARIENNE pendant TRAVAIL

RCOG GUIDELINE 2004

Tableau I. – Facteurs de risque cliniques de MTEV

LE DIAGNOSTIC

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

La gravité de la MTEV rend obligatoire, en suites de couches, un haut niveau de vigilance chez toutes les parturientes et particulièrement chez celles qui présentent des facteurs de risque. En cas de doute clinique, le diagnostic doit être impérativement confirmé ou infirmé. En effet, une TVP méconnue se complique dans 15 à 24 % des cas d'embolie pulmonaire ; une embolie pulmonaire non traitée peut-être fatale dans 15 % des cas environ [2]. Cependant un diagnostic de MTEV ne doit pas être porté à tort en raison de ses implications thérapeutiques. Une thrombose nécessite un traitement long qui entraîne des contraintes pour la patiente et peut être responsable d'éventuelles complications. A plus long terme, un antécédent de thrombose nécessite des précautions en cas de nouvelle grossesse ou d'intervention chirurgicale et contre-indique de façon définitive toute prise d'œstrogènes.

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

L'échographie-Doppler du réseau veineux doit être systématiquement demandée en cas de suspicion clinique de TVP mais également en cas de thrombose superficielle ou d'embolie pulmonaire. L'exploration doit intéresser les veines proximales et distales. Dans les TVP symptomatiques, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 97 % et 94 %. Les résultats semblent être un peu moins performants dans les thromboses distales peu étendues et dans les thromboses ilio-caves. Une étude française récente confirme sa fiabilité dans le post-partum [7].

Le phlébo-scanner et la phlébo-IRM doivent être réservés au cas où l'échographie-Doppler est négative alors que la suspicion clinique est forte. Ils peuvent avoir un intérêt dans les thromboses pelviennes et abdominales. Le risque de l'injection d'iode et de gadolinium en cas d'allaitement maternel a été discuté. Les quantités excrétées dans le lait sont faibles. Ces examens doivent être réalisés en cas de nécessité ; les risques potentiels pour l'enfant ne paraissent pas suffisants pour justifier de jeter le lait pendant 24 heures [8].

La recherche d'une thrombophilie congénitale ou acquise est recommandée en raison de son incidence sur le traitement. Les examens conseillés par la Conférence de Consensus Française sont rapportés dans le *Tableau II* [9]. La recherche d'anticoagulants circulants doit être faite avant le début du traitement anticoagulant. Le dosage de la protéine S ne doit pas être demandé car le taux est abaissé par la grossesse.

1. NFS plaquettes, TQ ; TCA
2. Recherche des ACC
3. AT ; PC
4. F.V. Leiden, F. II 20210 A
5. ACL (anti-2 GP1)

ANAES CONFÉRENCE DE CONSENSUS 2003

Tableau II. – Examens biologiques à demander en cas de MTEV

PRISE EN CHARGE

Il n'y a pas de consensus dans la prise en charge de la MTEV du post-partum. Aucune grande étude n'a été consacrée spécifiquement à ce sujet. Les données disponibles sont tirées des études concernant le traitement des thromboses en général et des thromboses pendant la grossesse. La 7^{ème} conférence de l'« American College of Chest Physicians » (ACCP) sur les traitements anti-thrombotiques et anti-thrombolytiques a repris en 2004 les principaux travaux publiés et a établi des recommandations en tenant compte du niveau des preuves cliniques [10, 11]. Ces données servent actuellement de références.

Les antithrombotiques

La décoagulation est la base du traitement au stade aigu. L'objectif est de prévenir l'extension de la thrombose et la survenue d'une EP. Le traitement doit être

instauré le plus tôt possible, dès que le diagnostic est confirmé. En cas de forte suspicion clinique, le traitement doit être débuté avant la confirmation diagnostique si celle-ci devait être retardée [10]. Dans le post-partum, il doit tenir compte du risque hémorragique et de l'allaitement maternel. Les molécules habituellement utilisées sont les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les anti-vitamines K (AVK). En cas d'allergie à l'héparine ou de thrombopénie induite, le danaparoïde sodique (Orgaran®) peut être utilisé.

Le risque hémorragique dans le post-partum immédiat est réel. Il est augmenté en cas de césarienne ou de plaie des parties molles. Les hémorragies graves surviennent généralement à la délivrance ou dans les heures suivant l'accouchement. Passé 6 à 12 heures, le risque devient plus faible. La plupart des thromboses se révèlent au-delà de ce délai. En dehors d'un saignement anormal, le traitement antithrombotique peut et doit être démarré d'emblée. La surveillance clinique est indispensable. La surveillance biologique de l'efficacité du traitement et de ses principaux effets secondaires est la même qu'en dehors de la grossesse. Elle dépend du médicament utilisé et du niveau de décoagulation recherché.

Pendant l'allaitement maternel, les héparines (HNF ou HBPM) peuvent être utilisées sans réserve car elles ne passent pas dans le lait. L'utilisation des AVK est discutée mais il est actuellement admis que la warfarine (Coumadine®) peut être prescrite. Aux doses thérapeutiques, les quantités excrétées dans le lait sont insignifiantes et, jusqu'à présent, aucun cas d'hémorragie grave chez l'enfant n'a été rapporté [12]. En France, les recommandations pour la pratique clinique ne contre-indiquent pas la warfarine mais conseillent une supplémentation en vitamines K du nourrisson. Les informations concernant l'acenocoumarol (Sintrom®) sont insuffisantes et celles concernant la fluindione (Préviscan®) sont inexistantes. Aussi ces deux produits ne doivent pas être utilisés.

L'immobilisation

Classiquement, le repos au lit strict était conseillé à la phase aiguë pendant plusieurs jours pour diminuer le risque d'EP. Au cours de ces dernières années, le bénéfice de l'immobilisation a été remis en question et l'ACCP estime que l'alitement n'est actuellement plus justifié [10]. Les données récentes du Registre Espagnol sur la MTEV confirment cette attitude. Dans une série de 2038 TVP et 612 EP, le risque de développer une EP dans les 15 premiers jours est faible sous traitement anticoagulant et n'est pas modifié par le maintien au lit (OR 0,8 ; 95 % CI 0,3-2,2) [13]. Le lever et la marche semblent donc pouvoir être autorisés dès qu'une décoagulation efficace a été instaurée. La mère peut ainsi s'occuper de son enfant.

La place de la thrombolyse

L'usage d'agents thrombolytiques paraît être une approche logique dans le traitement de la TVP. Différents travaux ont confirmé leur efficacité sur la lyse

du caillot mais au prix d'un risque hémorragique supérieur aux anti-thrombotiques. Actuellement la thrombolyse n'est pas indiquée en première intention dans le traitement des TVP [10]. A fortiori dans le post-partum, où le risque hémorragique existe, elle doit être déconseillée. De plus il n'est pas démontré qu'elle diminue à long terme le risque de syndrome post-thrombotique.

L'interruption de la veine cave inférieure

Elle peut être obtenue par la pose d'un filtre cave temporaire inséré par voie jugulaire, placé sous les artères rénales. Les indications sont exceptionnelles et la morbidité n'est pas nulle. Aussi cette méthode est réservée aux cas où un traitement anticoagulant est contre-indiqué [10]. Elle peut se discuter en cas de thrombose étendue récente à haut risque emboligène ou d'embolie récidivante malgré un traitement anticoagulant bien conduit.

LE TRAITEMENT INITIAL

Les héparines non fractionnées

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

La voie intraveineuse est au départ la plus utilisée. L'ACCP recommande un bolus initial de 5 000 unités injecté en 5 minutes, suivi par une perfusion intraveineuse continue de 30 000 unités sur 24 heures ou de 18 unités/kg/heure. Les injections intraveineuses intermittentes sont déconseillées car le risque hémorragique est plus important. La voie sous-cutanée peut être une alternative. Deux injections par jour à 12 heures d'intervalle de 17 500 U sont recommandées [10]. Ces posologies sont applicables dans le post-partum en l'absence de saignement anormal. Cependant, en cas de risque hémorragique important, des posologies plus faibles peuvent être proposées.

Une surveillance biologique de l'efficacité du traitement est obligatoire. La réponse thérapeutique aux HNF est mal prévisible et la marge thérapeutique est étroite. Ainsi les posologies doivent être ajustées en fonction du résultat des examens. L'objectif est d'obtenir un temps de céphaline active (TCA) égal à 1,5 à 2 fois celui du témoin et une activité anti Xa comprise entre 0,3 et 0,7 UI/ml. La mesure de l'activité anti Xa est préférable en raison des dissolutions possibles entre le TCA et la concentration plasmatique d'héparine, en particulier chez les sujets nécessitant des doses

élevées. En raison du risque de thrombopénie induite, une numération plaquettaire doit être faite deux fois par semaine.

Les héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM sont de plus en plus utilisées dans le traitement de la phase aiguë des TVP [10]. Plusieurs essais contrôlés ont montré que leur efficacité (jugée d'après le nombre de récidives et/ou d'EP) et que leur sécurité étaient comparables à celles des HNF [14, 15]. Le taux d'hémorragies majeures est pour Gould plus faible avec les HBPM qu'avec les HNF (OR 0,57 95 % CI 0,33-0,99) [14]. Cependant les études rapportées ne concernent pas le post-partum.

Les HBPM ont pour avantage sur les HNF une meilleure biodisponibilité, une plus longue durée d'action et une plus grande simplicité d'utilisation. Elles peuvent être utilisées d'emblée ou en relais du bolus d'HNF. Leur posologie est fixée en fonction du poids. Les posologies recommandées par l'ACCP sont de 200 UI/kg/24 h, en 2 injections sous-cutanées à 12 heures d'intervalle pour la dalteparine, et de 2 à 3 mg/kg/24 h pour l'énoxaparine.

Une surveillance de l'efficacité thérapeutique ne semble pas nécessaire en routine chez la plupart des patientes [10]. Cependant, dans le post-partum, la mesure de l'activité anti-Xa peut être utile au départ chez des patientes recevant des posologies curatives. Elle peut être répétée régulièrement en cas de risques de saignement et chez les femmes pesant moins de 50 kg ou présentant une insuffisance rénale modérée. Le dosage doit être fait 4 heures après l'injection. L'héparinémie anti-Xa doit être comprise entre 0,5 et 1 U/ml. Bien que le risque de thrombopénie induite soit faible, une surveillance du taux des plaquettes est obligatoire, deux fois par semaine les trois premières semaines, puis une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement [9].

LE TRAITEMENT À LONG TERME

La durée du traitement

La durée optimale du traitement anti-thrombotique reste discutée. Le risque de récurrence est élevé (15 à 25 %) en l'absence d'un traitement suffisamment prolongé. Les durées recommandées dépendent des facteurs de risque associés [10].

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

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

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

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

Les antithrombotiques

Les AVK sont généralement conseillées comme traitement à long terme de la TVP [10] y compris dans le post-partum [11]. Il est recommandé de les débiter en même temps que l'héparine pour limiter sa durée d'utilisation à quelques jours et réduire ainsi le risque de thrombopénie et la durée d'hospitalisation. Le risque hémorragique semble un peu plus important qu'avec les héparines mais reste cependant faible une fois passé les premiers jours suivant l'accouchement. La warfarine est recommandée car elle est compatible avec l'allaitement maternel mais la dose de départ (5 ou 10 mg) est discutée. En raison du risque de saignement les doses élevées doivent être évitées, quitte à obtenir plus lentement une efficacité thérapeutique. Il existe d'importantes variations individuelles nécessitant une adaptation des doses en fonction des résultats des tests de coagulation. La mesure du temps de Quick exprimé en International Normalised Ratio (INR) permet une meilleure surveillance que le taux de prothrombine. L'ajustement du traitement s'effectue par paliers de 1 mg jusqu'à obtention d'un INR stable proche de 2,5, compris entre 2 et 3. L'héparine doit être maintenue en couverture jusqu'à ce que l'INR soit supérieur à 2. Cinq à sept jours sont généralement nécessaires, au terme desquels l'héparine peut être arrêtée (Tableau III). Un niveau de décoagulation plus élevé (INR > 3) n'est pas recommandé en raison du risque hémorragique. Inversement un INR inférieur à 2 n'assure pas une prévention suffisante [10].

Les HBPM à dose curative ont été proposées dans le traitement à long cours des TVP. Plusieurs travaux ont comparé leur efficacité et leur sécurité à celles des AVK sur une période de 3 à 6 mois. Une méta-analyse de la Cochrane Database a repris 7 essais contrôlés incluant 1 137 patients [16]. Elle montre, en faveur des HBPM, une réduction non significative du risque de récurrence (OR 0,70 ; 95 % CI 0,42-1,16) et une réduction significative du risque de saignement (OR 0,38 ; 95 % CI 0,15-0,94). La diminution du risque hémorragique doit être interprétée avec prudence car,



Tableau III. – Traitement des TVP

dans plusieurs cas, les posologies d'HBPM étaient relativement faibles. Les auteurs concluent que les AVK restent le traitement de choix mais que les HBPM peuvent être une alternative. Aucune étude ne s'intéresse spécifiquement au post-partum. On peut cependant considérer que leur utilisation est licite en cas de risque hémorragique important ou lorsque la patiente les préfère aux AVK.

La contention élastique

Dans la prévention du syndrome post-phlébitique, le port de bas de contention est habituellement recommandé. Trois études ont montré que le port de bas de contention s'accompagnait d'une diminution significative du nombre de syndromes post-phlébitiques [17]. L'ACCP recommande le port de bas d'une force de 30 à 40 mm Hg à la cheville pendant 2 ans [10]. En fait la prescription d'une contention systématique est discutée [18]. L'incidence exacte du syndrome post-phlébitique et le bénéfice réel de la contention ne sont pas clairement établis. Les bas ont pour inconvénient d'être chauds en été, d'être difficiles à mettre, d'être relativement chers et peu esthétiques. Ils pourraient être réservés aux formes sévères. Dans les formes peu sévères où les troubles se limitent à un simple œdème de cheville en fin de journée, ils ne paraissent pas indispensables. Dormir les pieds surélevés et éviter la station debout prolongée semblent suffisants chez beaucoup de patientes.

RÉFÉRENCES

- 1 Lindqvist P., Dahlbäck B., Marsal K., et al. Thrombotic risk during pregnancy : a population study. *Obstet Gynecol* 1999 ; 94 : 595-9.
- 2 Gherman R.B., Goodwin T.M., Leung B. Incidence, clinical characteristics and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999 ; 94 : 730-4.
- 3 Simpson E.L., Lawrenson R.A., Nightingale A.L., et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium : incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001 ; 108 : 56-60.
- 4 Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 697-706.
- 5 Drife J. Why mothers study ? Chapter 2 Thromboses and thromboembolism. CEMACH 2004 RCOG Press, London, 2000-2002.
- 6 Macklon N.S., Green I.A.. The deep venous system in the puerperium : an ultrasound study of the leg in pregnancy. *BJOG* 1997 ; 104 : 198-200.
- 7 Le Gal G., Prins A.M., Righinin M., et al. Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women : a retrospective hospital-based study. *Thromb Res* 2006 ; 12.
- 8 Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005 ; 15 : 1234-40.
- 9 Conférence de Consensus. Thrombophilie et grossesse : prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. *Ann Méd Interne* 2003 ; 154 : 422-30.
- 10 Büller H.R., Agnelli G. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004 ; 126 : 401S-428S.
- 11 Bates S.M., Hirsh J., Ginsberg J.S.. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004 ; 126 : 627S-644S.
- 12 Clark S.L., Porter T.F., West F.G.. Coumarin derivatives and breast feeding. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 938-40.
- 13 Trujillo-Santos J., Perea-Milla E., Jimenez-Puente A., et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism : findings from the Riete registry. *Chest* 2005 ; 127 : 1631-6.
- 14 Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L., et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparins for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 800-9.
- 15 Dolovich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D., et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparins in the treatment of venous thromboembolism : examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 181-8.
- 16 Van der Heijden J.F., Hutten B.A., Büller H.R., et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparins for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Review* 2001 ; Issue 3.
- 17 Ginsberg J.S., Hirsh J., Julian J., et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome : results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2105-9.
- 18 Ginsberg J.S. Routine stocking therapy after deep venous thrombosis : a clinical dilemma. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 314-5.