

# Thrombose veineuse cérébrale et rectocolite hémorragique

## Cerebral venous thrombosis and ulcerative colitis

Trabelsi. I <sup>(1)</sup>, Ayedi. A <sup>(1)</sup>, Ben Romdhane. M <sup>(1)</sup>, Brini. I <sup>(1)</sup>, Khalsi. F <sup>(1)</sup>,  
Boussetta. K <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Hôpital d'enfants « Béchir Hamza », Service de pédiatrie « B », Tunis, Tunisie.

### RÉSUMÉ

La thrombose veineuse cérébrale est une complication très rare mais gravissime de la rectocolite hémorragique. Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 7 ans et 7 mois, suivi pour rectocolite hémorragique évoluant depuis 2 ans et hospitalisé pour une poussée sévère de sa maladie. L'évolution a été marquée par la survenue d'un état de mal convulsif au troisième jour d'hospitalisation secondaire à une thrombose veineuse cérébrale du sinus sagittal supérieur et des veines corticales frontales. L'évolution était favorable sous traitement anticoagulant, avec reperméabilisation complète après trois mois de traitement. Aucune thrombophilie constitutionnelle n'a été retrouvée. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales présentent un risque accru de thrombose dû à de multiples facteurs de risque acquis et constitutionnels qu'il faudra rechercher systématiquement chez les patients atteints.

**Mots clés :** Thrombose veineuse cérébrale, Rectocolite hémorragique, enfant, thrombophilie

### ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis is a very rare but serious complication of ulcerative colitis. We report the case of a child aged 7 years and 7 months, with a two years history of ulcerative colitis. He was hospitalized for a severe attack of his disease. The evolution was marked by the occurrence of convulsive status epilepticus on the third day of hospitalization due to cerebral venous thrombosis of the upper sagittal sinus and frontal cortical veins. He was treated by anticoagulant, with complete repermeabilisation after three months of treatment. No inherited thrombophilia was found. Chronic inflammatory bowel disease presents an increased risk of thrombosis due to multiple acquired and inherited risk factors that will need to be systematically investigated in patients with the disease.

**Keywords :** Cerebral venous thrombosis, ulcerative colitis, child, thrombophilia

### INTRODUCTION

Les thromboses veineuses et artérielles ont été reconnues depuis plus de 60 ans comme étant des complications distinctes, rares et sévères de la rectocolite hémorragique (RCH) [1,2]. La localisation cérébrale est rare et potentiellement mortelle. Elle augmente fortement le taux de morbidité et de la mortalité chez les malades atteints de RCH avec seulement quelques cas rapportés dans la littérature [3,4]. Elles surviennent le plus souvent pendant la phase active de la maladie et son évolution est défavorable avec plus de 80% de cas de séquelles permanentes [5]. L'étiopathogénie de cette complication au cours de la RCH n'est pas encore bien élucidée. Nous rapportons le cas d'un jeune enfant ayant présenté une thrombose veineuse cérébrale survenue au décours d'une poussée sévère de RCH sans thrombophilie associée.

### OBSERVATION

Un enfant de 7 ans et 7 mois, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers, avait présenté une première poussée de RCH sous la forme d'une pan-colite diffuse traitée par 50 mg/kg/j de 5-amino-salicylé. Le diagnostic a été évoqué devant des selles glairo-sanglantes et surtout devant des rectorragies sans douleurs abdominales ni syndrome rectal. L'évolution sous traitement a été marquée par la régression de la diarrhée, amaigrissement de 12 kg en 2 ans et aggravation de la microcytose malgré un traitement martial continu. Devant l'aggravation de son état clinique, il a été hospitalisé. La poussée concomitante était sévère selon les critères de Truelove et Witts. L'examen somatique a montré une pâleur et une tachycardie. La numération de la formule sanguine faite en urgence

Auteur correspondant :

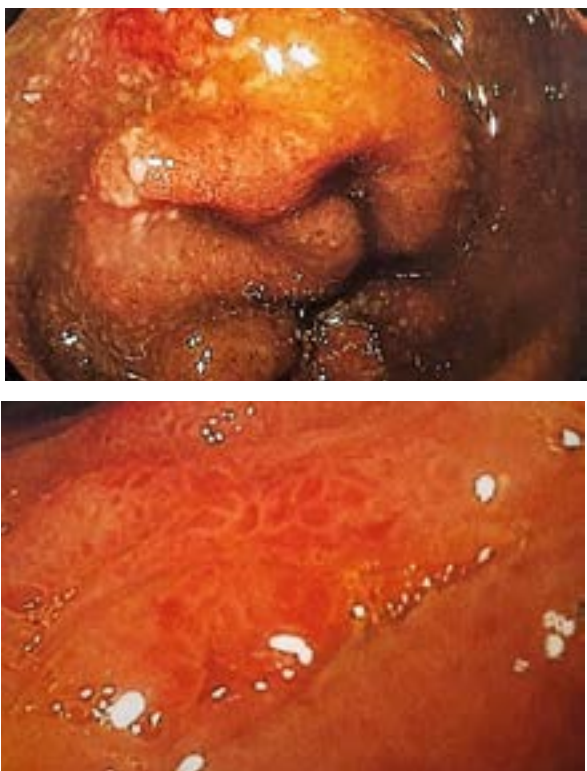
**INES TRABELSI**

**Tel.:** 0021658999644

**Email:** drinestrabelsi@gmail.com

devant une suspicion d'anémie mal tolérée a montré une anémie hypochrome microcytaire à 6,2 g/l avec une thrombocytose. Le patient a été immédiatement transfusé par du sang compatible.

Les autres examens biologiques ont montré une protéine-C-réactive (CRP) à 10 mg/l, une VS à 8 mm, une ferritinémie basse à 17g/l, une hypocalcémie à 1,8 g/l, des troubles ioniques à type d'hyponatrémie à 120 meq/l et hypokaliémie à 2.2 meq/l et une hypoalbuminémie à 22 g/l. L'échographie abdominale a montré un épaissement pariétal circonférentiel régulier pan colique sans atteinte des anses iléales. La coloscopie a montré une pan-colite sévère avec atteinte inflammatoire des 10 premiers cm de l'iléon (Figure 1).



**Figure 1 :** Données de la fibroscopie digestive basse : Muqueuse très inflammatoire, oedématiée avec des petites ulcérations au niveau du colon (a) et au niveau des 10 premiers centimètres de l'iléon (b)

La biopsie a conclu à une iléo-colite ulcérée avec signes minimes de chronicité. La poussée était traitée par corticoïdes et Azathiopirine. L'évolution a été marquée par la survenue d'une aphasie avec un état de mal convulsif au troisième jour de la poussée. L'examen physique après la résolution de la crise convulsive a trouvé une enfant apyrétique avec absence de syndrome méningé et absence d'un déficit sentivo-moteur. Le bilan refait n'a pas montré de syndrome inflammatoire. Le TCA n'était pas allongé et le temps de thrombine était normal. La tomодensitométrie (TDM) cérébrale a montré une thrombose veineuse cérébrale du sinus sagittal supérieur et des veines corticales frontales avec des signes d'infarctus veineux oedémato-hémorragique (Figure 2).



**Figure 2 :** Données du scanner cérébral : Hyperdensité spontanée en mottes en rapport avec des lésions d'infarctus oedémato-hémorragiques

Le patient a été traité par héparine à bas poids moléculaire (HBPM) 100 UI/Kg/12h par voie sous-cutanée relayée au bout de 10 jours par l'antivitamine K (Sintrom). Il a été mis sous Dépakine 30mg/kg/j. L'évolution a été marquée par l'absence de récurrence des convulsions. La recherche d'une résistance à la protéine-C-activée (RPCA) par mutation Q506 du gène du facteur V Leiden et la recherche d'une mutation G20210A du gène du facteur II étaient négatives. Le bilan biologique n'a pas montré de déficit en antithrombine, en protéine C et en protéine S. Les anticorps antinucléaires étaient négatifs. L'homocystéinémie était mesurée à 12  $\mu$ moles/l (normale : 5-15). La décroissance de la corticothérapie était poursuivie jusqu'à l'arrêt sans phénomène de corticodépendance. Le traitement par Azathioprine à la dose de 2 mg/kg/j a été maintenu. On n'a pas noté de récurrence de la symptomatologie digestive à court terme. Trois mois après la TVC, une IRM de contrôle a montré une reperméabilisation complète du sinus latéral gauche ; les anticoagulants étaient arrêtés en raison du contrôle complet de la poussée de la maladie inflammatoire.

## DISCUSSION

Il existe une augmentation du risque d'accidents thromboemboliques chez les patients porteurs de MICI, avec une incidence annuelle variant de 0,5 % à 6,7 % selon les études [2]. Dans une étude menée sur une période de 24 ans, Edwards et Truelove ont étudié les complications de la rectocolite hémorragique chez 624 malades. Aucun cas de thrombose veineuse cérébrale n'a été rapporté dans leur série.

La première description de TVC chez un patient souffrant d'une RCH remonte à 1962 [6]. Les thromboses veineuses cérébrales sont très rares chez les patients atteints de rectocolite hémorragique [7]. Généralement, elles compliquent les poussées sévères de la maladie mais elles peuvent survenir en dehors de la poussée [8].

Pour notre patient, la TVC est survenue au décours immédiat d'une poussée de la maladie marquée par une atteinte étendue du côlon, chez un patient sans autres facteurs de risque héréditaires ou acquis de thrombose, suggérant le rôle thrombogène spécifique de la poussée de la maladie.

Le sinus dural a été décrit comme le siège de thrombose le plus fréquent. Dans une revue de 33 malades, l'âge médian de la survenue de la thrombose est de 28 ans, avec un sex-ratio de 1,6. Les symptômes ont été dominés par les céphalées et ceci est cohérent avec une étude prospective menée sur 59 malades qui a trouvé que les céphalées étaient la principale plainte chez ces malades. D'autres présentations étaient moins fréquentes telles que les crises convulsives focales avec ou sans généralisation secondaire (47%), parésie unilatérale ou bilatérale (43%) et œdème papillaire (41%) [9]. Notre malade a présenté des crises convulsives focales avec généralisation secondaire sans déficit moteur post critique.

L'angiographie cérébrale était considérée comme l'examen de choix pour faire le diagnostic. A défaut, la TDM et l'IRM cérébrale sont indiqués [3].

L'étiologie des thromboses veineuses cérébrales en cours de rectocolite hémorragique resté encore mal élucidée. En outre, plusieurs auteurs impliquent l'hypercoagulabilité dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques intestinales, tandis que d'autres associent des états héréditaires prothrombotiques qui s'associent à ces maladies. Au cours de l'état actif de la colite ulcéreuse, l'association des facteurs de coagulation et des anomalies plaquettaires est bien documentée. Une thrombocytose et une élévation du taux de fibrinogène, du facteur V, du facteur VIII et une diminution de l'antithrombine III ont également été décrites au stade actif de la colite ulcéreuse. Une agrégation plaquettaire déficiente, une production accrue de thromboplastine et la présence de dépôts de fibrine ont été impliquées. Il n'y a aucune preuve substantielle pouvant impliquer des anomalies hématologiques et de la coagulation dans la thrombogénèse [3]. Dans une revue de 16 cas de malades ayant présenté une TVC associée à une rectocolite hémorragique, seulement 4 malades avaient un profil de coagulation pathologique, c'est-à-dire un déficit en antithrombine III, une thrombocytose légère et un facteur VIII élevé avec une légère diminution du PTT [3] et seulement un seul patient avait des taux élevés de facteur V, VIII et XI et de protéine C [3].

Au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales, les auteurs suggèrent la présence des multiples facteurs spécifiques thrombogènes, qui

sont plus prononcés pendant la phase active de la maladie. Ces facteurs sont: l'altération de l'hémostase primaire, une activation de la coagulation et une hyperfibrinolyse, des anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'endothélium vasculaire. D'autres facteurs moins souvent rapportés : réaction à divers médiateurs de l'inflammation (cytokines et/ou endotoxines), l'interaction des endotoxines avec l'interleukine 1 et le tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) qui pourrait activer la cascade de coagulation, d'où l'intérêt de l'utilisation des anti-TNF- $\alpha$  (infiximab) dans le traitement de ces pathologies puisqu'ils entraînent une diminution de l'activité des marqueurs de coagulation tout en induisant une rémission clinique de la maladie [4].

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont étudiés la relation entre les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et l'hyperhomocystéinémie, le facteur V Leiden, la protéine C activée, les mutations de la prothrombine, les anticorps anti-cardiolipine, le déficit en antithrombine III et le déficit en protéine S. Malgré les nombreuses études concernant le sujet, l'incidence et le mécanisme des états prothrombotiques dans les MICI restent mal compris et controversés. Les lignes directrices actuelles suggèrent la recherche de MICI chez tout patient thromboembolique âgé de moins de 50 ans, ayant des antécédents familiaux thromboemboliques chez un ou plusieurs parents au premier degré, présentant des sites inhabituels de thrombose spontanée ou ayant eu une thrombose veineuse massive [10]. Nous suggérons de dépister les états prothrombotiques chez les patients atteints de MICI qui présentent une TVC car la détection d'une anomalie permet non seulement un traitement précoce mais aussi un dépistage des autres membres de la famille.

Parmi les thrombophilies congénitales, la RPCA et la mutation du gène de la prothrombine, sont estimées respectivement entre 15 à 20 % et entre 6 à 20 % [11]. Dans le cas de la maladie thromboembolique en général, les thrombophilies sont retrouvées chez 33 à 50 % des patients [12]. Dans la littérature, on n'a pas remarqué une différence de prévalence concernant les thrombophilies les plus fréquentes (RPCA, mutation G20210A du gène de la prothrombine) entre les patients porteurs d'une MICI et la population générale [12]. Mais dans seulement deux études, les auteurs ont montré une prévalence plus importante de RPCA au cours de la RCH [13] et au cours de la maladie de Crohn [14], mais ces conclusions sont limitées par le faible effectif et les caractéristiques des populations étudiées. Pour l'hyperhomocystéinémie, il n'existe pas non plus de différence significative de prévalence entre les patients porteurs de MICI avec thrombose et les patients porteurs d'une thrombose sans MICI [15].

Miehlsler et al, a montré que les deux tiers des événements thrombotiques survenaient pendant la phase active de la maladie, tel que l'avaient montré deux études antérieures [16]. En effet, plusieurs fac-

teurs constituent des facteurs déterminants dans la survenue de thrombose telle que l'activité de la MICI, l'étendue des lésions, et l'existence de complications comme : la sténose, les fistules ou les abcès). D'autres éléments constituent des facteurs acquis classiques de thrombose (tabagisme, obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, chirurgie récente, grossesse et postpartum, contraception orale, immobilisation prolongée, etc.). Ainsi, la présence d'une thrombophilie au cours d'une MICI augmente le risque thrombotique, justifiant sa recherche systématique, en particulier dans cette population classiquement faite de jeunes patients [12]. Dans notre cas, le bilan de thrombophilie de notre malade était revenu normal. Il n'existe pas, jusqu'à ce jour, des guidelines précis pour la prise en charge thérapeutique [3], mais l'utilisation d'anticoagulant est le traitement standard des patients atteints de TVC. L'anti coagulation empêche la croissance du thrombus et facilite la reperméabilisation [17]. Plusieurs études ont révélé que le traitement anticoagulant était associé à un risque de décès plus faible chez les patients atteints de TVC [18]. D'ailleurs, les recommandations actuelles suggèrent que les patients atteints de TVC doivent être traités par l'héparine de bas poids moléculaire et ceci même en présence d'hémorragie intracrânienne [19]. Bien que les complications hémorragiques sont à prendre en considération à savoir l'infarctus hémorragique, les hémorragies cérébrales et les saignements intestinaux, mais leur présence ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique par le traitement anticoagulant. Plusieurs autres moyens thérapeutiques ont été proposés telle que la thrombectomie chirurgicale et la thérapie thrombolytique périphérique par perfusion locale d'urokinase ou de streptokinase par voie trans-jugulaire ou intracrânienne directe [3,20]. Notre malade a été traité initialement par HBPM puis relais par un anti vitamine k au dixième jour du traitement selon les recommandations [21]. Une prise en charge multidisciplinaire qui associe le pédiatre, le gastrologue, le neurologue et l'hématologue sera indispensable pour une prise en charge optimale.

Selon certains protocoles, l'anticoagulation prophylactique a été recommandée chez les malades hospitalisées pour une poussée sévère de rectocolite hémorragique [22].

Dans le cadre d'une rectocolite hémorragique certains médecins pensent que les corticoïdes augmentent le risque thrombogène [6]. Néanmoins, dans un essai thérapeutique contrôlé qui compare un groupe traité par des comprimés placebo et un autre traité par corticothérapie, on a trouvé des complications thromboemboliques chez respectivement 1/101 versus 2/190. La différence de prévalence de ces complications dans les deux groupes n'était pas significative [23].

## CONCLUSION

La survenue des accidents thromboemboliques chez les patients atteints de rectocolite hémorragique n'est pas rare. En effet, de nombreux facteurs caractéristiques de cette maladie favorisent la thrombose telle que l'anémie, l'alitement, le repos prolongé et les interventions chirurgicales fréquentes. Cependant, en cas de TVC, les mécanismes thrombotiques semblent spécifiquement plus liés à la sévérité de la poussée qu'au terrain de thrombophilie.

## REFERENCES

- [1] Koenigs K, Mc Phedran P, Spiro H : Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterology* 1987;9 : 627-630.
- [2] Musio F SA, Jenkins T, Gregorie EM : Case Report : Cerebral venous thrombosis as a manifestation of acute ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1993; 305 : 21-35.
- [3] Bhatia M, Behari M, Ahuja GK : Recurrent thromboembolic episodes in ulcerative colitis : a rare association. *Neurol India* 1991; 121-122.
- [4] Srivastava AK, Khanna N, Sardana V, Gaekwad S, Prasad K, Behari M Cerebral venous thrombosis in ulcerative colitis. *Neurol india* 2002; 215-217.
- [5] Bergstrom L, Owens O. Posterior choanal atresia: a syndromal disorder. *Laryngoscope*. 1984 ; 94 :1273-6.
- [6] EDWARDS F. C., and TRUVELOVE, S. C. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 5:1, 1964
- [7] Harrison, M. J. G., & Truelove, S. C. (1967). Cerebral venous thrombosis as a complication of ulcerative colitis. *The American Journal of Digestive Diseases*, 12(10), 1025-1028.
- [8] Milandre L, Monges D, Dor V, Juhan-Vague I, Khalil R. Phlébite cérébrale et maladie de Crohn. *Rev Neurol* 1992;148:139-44.
- [9] De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg*. 2001;70:105-108.
- [10] Kupfer, Sonia S, and David T Rubin. "Inflammatory Bowel Disease and Cerebral Venous Sinus Thrombosis." *Gastroenterology & hepatology* vol. 2,12 (2006): 914-917.
- [11] Schlück E, Rodier G, Derouiche F, Bronner P, Boulay C, Courtois S, et al. Thrombophilies et thromboses veineuses cérébrales. *Rev Neurol* 2002;158:543-52.
- [12] Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.

- [13] Haslam N, Standen GR, Probert CS. An investigation of the association of the factor V Leiden mutation and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1289–91.
- [14] Over HH, Ulgen S, Tuglular T, Tezel A, Avsar E, Geyik G, et al. Thrombophilia and inflammatory bowel disease: does factor V mutation have a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:827–9.
- [15] Oldenburg B, Fijnheer R, van der Griend R, vanBerge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol* 2000;95: 2825–30.
- [16] Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
- [17] Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20:335–351.
- [18] De Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484–488.
- [19] Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010;17:1229–1235.
- [20] Pineo GF, Hull RD : Low molecular weight heparin : prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* 1997; 48 : 79–91.
- [21] Katsanos AH, Katsanos KH, Kosmidou M, Giannopoulos S, Kyritsis AP, Tsianos EV. Cerebral sinus venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. *QJM* 2013;106:401–413.
- [22] Cho YH, Chae MK, Cha JM, et al. Cerebral venous thrombosis in a patient with Crohn's disease. *In-test Res* 2016;14:96–101.
- [23] Morrill L, R. M, Thrombophlebitis. Grune, New York, 1963.