

## Complications thromboemboliques du syndrome néphrotique de l'enfant

Tahar Gargah, Kamal Abidi, Khelil Nourchène, Chokri Zarrouk, Mohamed R Lakhoua

Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis. Tunisie  
Faculté de Médecine de Tunis  
Université Tunis El Manar

T. Gargah, K. Abidi, K. Nourchène, C. Zarrouk, M. R Lakhoua

T. Gargah, K. Abidi, K. Nourchène, C. Zarrouk, M. R Lakhoua

Complications thromboemboliques du syndrome néphrotique de l'enfant

Thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 161-165

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 161-165

### R É S U M É

**Prérequis :** La thrombose vasculaire chez l'enfant néphrotique est un événement rare. Elle pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques majeurs. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement. Le risque d'extension de la thrombose et de l'embolie pulmonaire est réel.

**Buts :** Etudier les principales manifestations thrombo-emboliques liées au syndrome néphrotique de l'enfant et établir une stratégie préventive adéquate basée sur des éléments cliniques et paracliniques objectifs.

**Méthodes :** Etude rétrospective de tous les dossiers des patients souffrant du syndrome néphrotique idiopathique durant une période de 20 ans allant de janvier 1990 jusqu'à décembre 2009. Nous avons retenu finalement six patients ayant un accident thromboembolique confirmé par un examen radiologique approprié.

**Résultats :** Six cas de thrombose vasculaire ont été recensés parmi 260 cas de syndrome néphrotique colligés au cours de la même période. Les malades se répartissent en cinq garçons et une fille. L'âge moyen est de 13,3 ans. La localisation de la thrombose est veineuse dans tous les cas. Chez un patient la thrombose veineuse s'est compliquée d'une embolie pulmonaire rapidement fatale. La thrombophlébite cérébrale a été objectivée chez 3 patients ayant tous bien évolué sous traitement anticoagulant.

**Conclusion :** Les thromboses vasculaires restent l'une des complications les plus graves émaillant l'évolution du syndrome néphrotique de l'enfant. Leur diagnostic précoce est impératif afin d'instituer un traitement anticoagulant et d'éviter l'extension de la thrombose.

### S U M M A R Y

**Background:** Vascular thrombosis in the childhood nephrotic syndrome is a rare event. It poses major diagnostic and therapeutic problems. The prognosis depends on early diagnosis and on precocious anticoagulation. The risk of extension of thrombosis and pulmonary embolism is real.

**Aims:** To consider the major thrombotic events associated with childhood nephrotic syndrome and to establish an appropriate preventive approach based on objective clinical and laboratory parameters.

**Methods:** This is a retrospective study of all cases of patients suffering from idiopathic nephrotic syndrome, during a period of 20 years, starting from January 1990 to December 2009. We selected six patients with vascular thrombosis. The diagnosis was confirmed by appropriate radiological investigation.

**Results:** Six cases of vascular thrombosis were identified among 260 cases of nephrotic syndrome collected during the period study. Patients are divided into five boys and one girl. The mean age was 13.3 years. The localisation of thrombosis is venous in all cases. One patient presented a massively fatal pulmonary embolism. Sino-venous thrombosis has been objectified in 3 patients who were all treated with a good therapeutic response.

**Conclusion:** vascular thrombosis remains one of the most serious complications of nephrotic syndrome in children. Early diagnosis and precocious anticoagulation are essential for preventing the extension of thrombosis.

### Mots-clés

Enfant, syndrome néphrotique, thrombose veineuse, embolie pulmonaire

### Key-words

Child, Nephrotic syndrome, venous thrombosis, pulmonary embolism

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique (SN) idiopathique de l'enfant [1]. Elles peuvent toucher les territoires veineux ou artériels et rendent nécessaire une prévention précoce et efficace [2]. Les facteurs favorisants sont connus [3] : un état d'hypercoagulabilité secondaire à la fuite des protéines inhibitrices de la coagulation, une hypovolémie aggravée par l'usage injustifié des diurétiques et des infections favorisées par l'hypogammaglobulinémie. D'autres facteurs peuvent intervenir en l'occurrence l'immobilisation et les troubles du métabolisme lipidique.

Les buts de cette étude étaient d'étudier les principales manifestations thrombo-emboliques liées au syndrome néphrotique de l'enfant et établir une stratégie préventive adéquate basée sur des éléments cliniques et para cliniques objectifs.

## PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur l'ensemble des malades suivis et traités pour syndrome néphrotique idiopathique durant une période de 20 ans allant de janvier 1990 jusqu'à décembre 2009. Nous avons retenu finalement les patients qui ont présenté à un moment donné de leur évolution une complication thrombo-embolique suspectée cliniquement et prouvée par un examen radiologique approprié.

## RESULTATS

Parmi 260 enfants suivis pour syndrome néphrotique pendant la période d'étude, nous avons identifié six patients qui ont présenté une complication thrombo-embolique. Soit une prévalence de 2 %. Ils se répartissent en cinq garçons et une fille dont l'âge moyen au moment de l'accident thrombo-embolique (ATE) est de 13,3 ans. Quatre patients sont porteurs d'un

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients porteurs de SN ayant présenté un ATE

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age de début du SN (ans)	2	12	6	4	2	4
Sexe	F	M	M	M	M	M
Age au moment de l'ATE (ans)	12,5	13	13	14	14	13,5
Réponse aux corticoïdes	SNCD	SNCR	SNCD	SNCR	SNCD	SNCD
Type Histologique	LGM	HSF	LGM	HSF	-	GNMP
Nombre de rechutes avant l'ATE	4	0	5	3	6	5
Traitement	Endoxan 2mg/kg/SC + Prednisone 1mg/kg/2j	Equoral 200mg/kg/SC + Prednisone 1mg/kg/2j	Equoral 200mg/kg/SC + Prednisone 1mg/kg/2j	Equoral 190mg/kg/SC + Prednisone 1mg/kg/2j	Equoral 180mg/kg/SC + Prednisone 1mg/kg/2j	Endoxan 2mg/kg/SC + Prednisone 1mg/kg/2j
Pression artérielle (mm Hg)	90/50	140/90	120/80	120/70	130/85	130/80
œdèmes	MI	Anasarque	MI	MI	MI	MI
Protidémie (g/l)	40	45	53	56	55	56
Albuminémie (g/l)	11	15	19	18	18	17
Albumine urinaire (mg/kg/j)	900	150	100	60	90	45
Créatinine plasmatique ( $\mu$ mol/l)	57	560	67	60	56	67
Fibrinogénémie (g/l)	6,8	7,2	3,8	3,1	6,8	6
D-dimères (ng/ml)	1005	1250	450	480	1000	950
CT/TG (mmol/l)	10,5/4	13,6/4,5	6,5/3,8	6,7/4,7	9,6/5,8	10,2/3,2
Localisation de la thrombose	Veine iliaque primitive	Veine jugulaire Artère pulmonaire Fémoro-poplitée droite	Sinus latéral droit	Surale bilatérale	Sinus latéraux Sinus sagittal droit	Sinus latéral Gauche
Evolution	Favorable	Décès	Favorable	Favorable	Hémiplégie droite	Favorable

SN : syndrome néphrotique  
ATE : accident thrombo-embolique  
F : féminin  
M : masculin  
SNCD : syndrome néphrotique cortico-dépendant

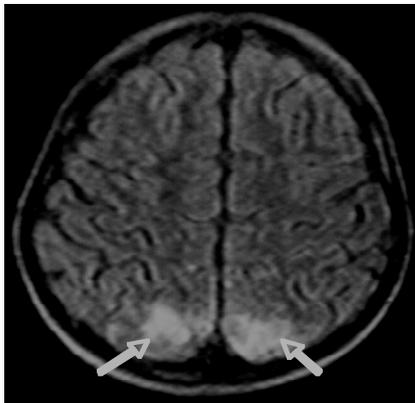
SNCR : syndrome néphrotique cortico-résistant  
LGM : lésions glomérulaires minimes  
HSF : hyalinose segmentaire et focale  
GNMP : glomérulonéphrite membrano-proliférative  
MI : membres inférieurs

CT : Cholestérol total  
TG : triglycérides  
SC : Surface corporelle  
J : jour

syndrome néphrotique cortico-dépendant (SNCD) et deux sont porteurs d'une forme cortico-résistante. Tous nos patients ont été en poussée lors de l'ATE. Un état de déshydratation sévère secondaire à une gastro-entérite avec collapsus a été noté chez un patient occasionnant un état de choc hypovolémique nécessitant la mise en place d'un cathéter veineux fémoral gauche en urgence (cas n° 1). Aucun foyer infectieux n'a été retrouvé chez nos patients. Un seul patient a présenté deux accidents thromboemboliques (ATE). Les caractéristiques cliniques de nos patients sont résumées dans le tableau 1.

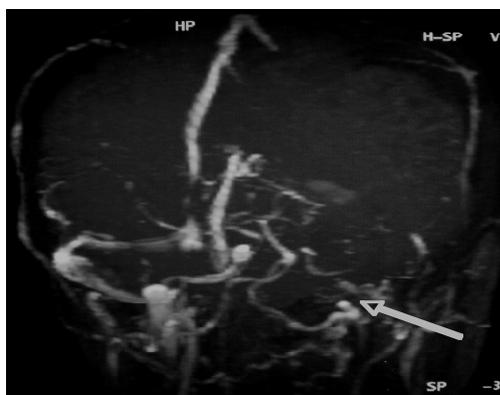
Une thrombophlébite cérébrale, objectivée chez trois patients ayant tous un SNCD. Elle a été révélée, dans deux cas, par une hémiparésie avec paralysie faciale et dans un cas, par un état de mal convulsif. La thrombophlébite a touché le sinus sagittal droit et les deux sinus latéraux chez un patient entraînant un ramollissement cérébral (figure 1).

**Figure 1 :** IRM cérébrale : Ramollissement cérébral en rapport avec une thrombose des sinus latéraux



Chez un autre patient, elle a intéressé le sinus latéral gauche (figure 2) avec un effet de masse sur le parenchyme cérébral. Le troisième, a présenté un ramollissement capsulo-lenticulaire droit en rapport avec une thrombose du sinus latéral droit. Le diagnostic a été suspecté sur les données de la tomodensitométrie cérébrale et a été confirmé ultérieurement par une angio-IRM cérébrale chez deux de nos patients.

**Figure 2 :** Angio-IRM Thrombose du sinus latéral gauche



Une thrombose de la veine jugulaire a été notée chez un patient au décours de la mise en place d'un cathéter central en vue d'une plasmaphérèse. Le traitement anticoagulant a été mis en route rapidement mais l'évolution a été marquée par l'extension de la thrombose et par la survenue d'une embolie pulmonaire touchant le territoire de la pyramide basale droite (figure 3).

**Figure 3 :** Angio-scanner thoracique : Embolie pulmonaire de l'artère irrigant la pyramide basale droite



Trois ans après, ce même malade a présenté une thrombophlébite étendue fémoro-poplitée et surale droite compliquée d'une embolie pulmonaire étendue et rapidement fatale. Chez ce patient une insuffisance rénale aigue et une hypertension artérielle confirmée ont été signalés au moment de l'ATE. Une thrombose de la veine fémorale commune gauche étendue aux veines iliaques primitives et externes gauches a compliqué la mise en place d'un cathéter veineux fémoral gauche en urgence pour traiter une patiente ayant un collapsus. Chez un autre patient, on a mis en évidence une thrombophlébite surale bilatérale. Par ailleurs aucun ATE touchant les artères ou les veines rénales n'a été observé.

Ces ATE sont survenus en moyenne après 8,3 ans d'évolution du SN. Le nombre moyen des rechutes avant la survenue de l'ATE est en moyenne de 3,8. La mutation du facteur V de Leiden ainsi que le déficit en protéine C et S, ainsi que l'antithrombine III n'ont pas été recherchés chez nos patients. Tous les patients ont été traités par héparine sodique fractionnée à forte dose atteignant des doses de 400 à 600 unités internationales. Le relais a été fait, au bout de 48 heures, par des anti-vitamines K.

## DISCUSSION

Le SN est considéré comme une maladie à haut risque thromboembolique chez l'enfant comme chez l'adulte [4]. Cependant, l'incidence des complications thrombo-emboliques

est de loin plus faible dans la population pédiatrique (1,9 versus 4 %) [5]. Quoi qu'il en soit, cette incidence est certainement sous estimée car de nombreux événements thromboemboliques sont asymptomatiques sans traduction clinique [6]. Hoyer et al [7], dans une étude portant sur 26 enfants asymptomatiques ayant un syndrome néphrotique, ont pratiqué systématiquement une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion. Parmi ces patients, 27 % avaient des signes en faveur d'une embolie pulmonaire touchant les branches distales. Par ailleurs 38 % des patients avaient des modifications du rapport ventilation/perfusion attribuées à des séquelles d'embolie pulmonaire distale non diagnostiquée.

Le risque thromboembolique semble être plus élevé au cours du SNCR, estimé à 3,9 %, par rapport aux autres formes où ce risque n'a été rapporté que dans 1,5 % des cas [8]. Contrairement aux données de la littérature, le risque thromboembolique est plus fréquemment associé au SNCD chez nos patients.

Les thromboses touchent les enfants à tout âge mais une revue récente de la littérature rapporte une incidence particulièrement élevée chez les enfants âgés de plus de 12 ans [1]. Dans notre étude, tous les patients sont âgés de plus de 12 ans au moment de l'accident thrombo-embolique.

Le SN engendre un état de thrombophilie acquise secondaire à un déséquilibre entre les facteurs pro-coagulants et les inhibiteurs de la coagulation [3]. Les facteurs génétiques prédisposant aux thromboses ne constituent pas un facteur de risque thrombotique supplémentaire chez les enfants ayant un syndrome néphrotique [9]. Dans la littérature, peu de données sont disponibles concernant l'existence de tels facteurs. Ainsi, la mutation du facteur V de Leiden, facteur génétique le plus prédisposant aux thrombi, n'est pas associée à un risque majeur de thrombose chez les enfants néphrotiques [10]. Les anomalies de l'hémostase, contribuant à un état de thrombophilie au cours du syndrome néphrotique, sont liées essentiellement à une fuite urinaire des facteurs inhibiteurs de la coagulation et principalement de l'antithrombine III (AT III). L'activité plasmatique de l'AT III est habituellement diminuée constituant ainsi un état d'hyper-coagulation [11]. Jehanne et al [12] rapportent un taux d'AT III inférieur à 70 % chez 64 % de patients au moment de l'ATE. La concentration en protéine S est augmentée alors que sa forme libre active est diminuée par fuite urinaire. L'activité anti-thrombotique est finalement diminuée ce qui majore le risque thromboembolique [5]. Contrairement, l'activité et la concentration de la protéine C s'élèvent au cours du syndrome néphrotique car la synthèse hépatique est accentuée [13]. Cette élévation permettrait d'atténuer l'état d'hyper-coagulation. L'élévation de la synthèse protéique par le foie n'est pas suffisante pour compenser la perte urinaire des facteurs inhibiteurs de la coagulation [3]. Elle contribue, au contraire, à une élévation des concentrations en protéines pro-coagulantes dont le fibrinogène et le facteur VIII. Le dosage de ces facteurs n'est pas de pratique courante et n'a pas été réalisé chez nos patients.

L'élévation de la concentration en fibrinogène augmente la formation de complexes de fibrine, la viscosité sanguine et stimule l'agrégation plaquettaire [14]. Un état

d'hyperfibrinogénémie a été retrouvé chez quatre de nos malades. Le système de la fibrinolyse est généralement déprimé favorisant ainsi la coagulation intra-vasculaire. La concentration en plasminogène, molécule clé de la fibrinolyse, est souvent diminuée du fait de la fuite urinaire [13].

Un taux d'albumine inférieur à 20g/l a été corrélé à un risque thrombo-embolique accru [1]. Dans la présente étude, une albuminémie inférieure à 20 g/l a été notée chez tous nos patients, alors que les D-dimères sont revenus positifs chez 4 patients. Les anomalies du réseau de fibrine sont partiellement corrigées par l'administration d'albumine in vitro, ce qui permet d'augmenter l'activité fibrinolytique des patients néphrotiques.

D'autres facteurs de risque thromboembolique interviennent à un moment donné de la prise en charge du traitement du syndrome néphrotique à savoir, l'utilisation de corticostéroïdes et des diurétiques, l'hypovolémie, les infections, l'immobilisation, l'hyperviscosité, la dyslipidémie et les ponctions veineuses et artérielles [3]. Dans notre série, on note essentiellement la survenue de deux ATE : l'un au décours de la mise en place d'un cathéter fémoral pour remplissage vasculaire chez une patiente hospitalisée pour collapsus ; l'autre au décours de la mise en place d'un cathéter jugulaire en vue d'une plasmaphérese indiquée devant un syndrome néphrotique réfractaire aux traitements immunosuppresseurs habituels.

Les thromboses affectent aussi bien les artères que les veines. Les sites principalement touchés sont par ordre de fréquence les veines rénales, les veines profondes des membres inférieurs et les artères pulmonaires. Dans l'étude de Lilova et al [8], les thromboses veineuses représentent 75 à 80 % des accidents thromboemboliques, touchant principalement les veines profondes des membres inférieurs et les veines rénales alors que les sinus veineux cérébraux sont moins touchés [5]. Ces mêmes résultats ont été décrits par Tullu [15], qui rapporte la survenue des thromboses veineuses dans 71 % des cas. Dans notre étude, L'axe fémoro-poplité a été le territoire veineux le plus affecté. Cependant, on note une fréquence relativement élevée de la thrombophlébite cérébrale, rapportée chez trois de nos patients. Par ailleurs, on n'a recensé aucun épisode de thrombose des veines rénales.

Les thromboses artérielles ne représentent que 20 à 25 % des accidents thromboemboliques au cours du syndrome néphrotique [8]. Jehanne et al [12] signalent la survenue des thromboses artérielles chez 22 % de ses patients, touchant principalement l'artère pulmonaire. Des thrombi intracardiaques ont été rapportés essentiellement chez des enfants asymptomatiques [16]. La thrombose des artères iliaques, fémoro-poplitées et rénales a été rapportée dans 15 % des cas dans les séries de Weisz et al [16] et Farkas et al [10]. L'embolie pulmonaire a été notée chez un seul de nos patients mais à deux reprises et a constitué une localisation secondaire d'une thrombophlébite fémoro-poplitée.

Les accidents thromboemboliques surviennent le plus souvent lors d'une poussée au cours des premières années d'évolution du syndrome néphrotique mais peuvent aussi survenir après une évolution prolongée. Pour Lilova et al [8], cet événement

thromboembolique apparaît en moyenne 3 ans après la première poussée de la maladie avec des écarts allant de 1 mois à 11 ans d'évolution. Nos résultats rejoignent ceux décrits par Jehanne et al [12], qui signalent la survenue de l'ATE en moyenne après 8 ans d'évolution du SN.

Il n'existe pas de consensus bien établi concernant les modalités du traitement anticoagulant lors d'un événement thromboembolique mais généralement une héparinothérapie à forte dose est mise en route initialement car l'activité anticoagulante de l'héparine est dépendante de l'ATIII [1].

En effet l'héparine exerce son action en se fixant à l'ATIII dont l'activité est diminuée au cours du syndrome néphrotique limitant ainsi son action anticoagulante. Le relais se fait rapidement par des anti-vitamines K [17]. De même, il n'existe, à ce jour, pas de consensus ni d'évidence scientifique sur les indications de mise en route d'un traitement préventif des thromboses au cours du syndrome néphrotique. Pour certains auteurs [18], seules les formes majeures du syndrome néphrotique telles que les formes avec anasarque ou dans les situations où il existe des facteurs thrombogènes autres que le syndrome néphrotique, nécessitent un traitement anticoagulant préventif efficace (tableau 2).

## Références

1. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) Study. *J Pediatr* 2009; 155:105-10.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:629-39.
3. Zaffanello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: a rare but serious complication. *Hematology* 2007; 12:69-73.
4. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. *Hematology* 2010; 24:151-166.
5. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-11.
6. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Haemost* 1997; 23: 271-80.
7. Hoyer PF, Gondas S, Barthels M, Krohn HP, Brodehl J. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 804-10.
8. Lilova M, Velkovski I, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 74-8.
9. Fabri A. Inherited risk factors for thrombophilia in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 939-42.
10. Farkas JC, Tabet G, Marzelle J, et al. Arterial thrombosis: a rare complication of the nephrotic syndrome. *Cardiovasc Surg* 1993; 1:

**Tableau 2** : Critères biologiques du traitement anticoagulant préventif [18]

Critères biologiques du traitement anticoagulant préventif
Albumine < 20 g/l
Fibrinogène > 6 g/l
Antithrombine III < 70 %
D-dimères > 1000 ng/ml

## CONCLUSION

La thrombose vasculaire surtout veineuse est une des complications majeures du syndrome néphrotique de l'enfant. Un diagnostic précoce est impératif afin d'instituer un traitement anticoagulant efficace et adapté. Cependant, la stratégie préventive reste controversée puisque aucun test de laboratoire n'est prédictif du risque thrombo-embolique à 100%.

11. Collet JP, Mishal Z, Lesty C, et al. Abnormal fibrin clot architecture in nephrotic patients is related to hypofibrinolysis. Influence of plasma biochemical modifications: a possible mechanism for the high thrombotic tendency? *Thromb Haemost* 1999; 82:1482-9.
12. Jehanne M, Bardet V, Pencreach E, Deschênes G, Favier R. Le risque thromboembolique dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. *Sang thrombose vaisseaux* 2006; 18: 478-488.
13. Elidrissy ATH, Abdurrahman MB, Bahakim HM, Jones MD, Gader AMA. Haemostatic measurements in childhood nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1991 ; 150 : 374-8.
14. André E. Hemorheological and hemostatic parameters in children with nephrotic syndrome undergoing steroid therapy. *Nephron* 1994; 68:184-91.
15. Tuill MS. Superior sagittal sinus thrombosis: a rare complication of nephrotic syndrome. *J Postgr Med* 1999; 45: 120-2.
16. Weisz W, Kemper MS, Weil S, Muller-Wiefel DE. Asymptomatic intracardiac thrombus in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 287-9.
17. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45:578-85.
18. Citak A, Empe S, Sirin A, Bilge I, Naylor A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138-42.