



HAL
open science

Thromboses veineuses cérébrales au CHU Sud-Réunion : cohorte rétrospective de 100 patients : aspect thérapeutique et évolutif

Étienne Bon

► **To cite this version:**

Étienne Bon. Thromboses veineuses cérébrales au CHU Sud-Réunion : cohorte rétrospective de 100 patients : aspect thérapeutique et évolutif. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01017237

HAL Id: dumas-01017237

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01017237>

Submitted on 2 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN – BORDEAUX II
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES
CHU de la Réunion

Année 2014

N° : 40

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 Avril 2014

A St Pierre de la Réunion

Par

BON Etienne

Né le 15/03/1986 à St Etienne

THROMBOSES VEINEUSES CEREBRALES
AU CHU-SUD REUNION

Cohorte rétrospective de 100 patients :
Aspect thérapeutique et évolutif

Directeur de Thèse

Docteur Patrice TOURNEBIZE

Membres du Jury

M. le Professeur Xavier COMBES

M. le Professeur Igor SIBON

M. le Docteur Jean-Marc FRANCO

M. le Docteur Éric BERTRAND

M. le Docteur Cyril CHARLIN

M. le Docteur Patrice TOURNEBIZE

Président du jury

Examineur

Rapporteur de thèse

Examineur

Examineur

Directeur de thèse

A Kocé avec qui j'aurai tant aimé parler de médecine...

J'espère que tu es et seras fier de moi...

Remerciements au Président de Thèse et aux membres du jury

Monsieur le Professeur Xavier Combes,
Professeur du service des urgences du CHU-Nord Réunion,
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je vous en remercie, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Igor Sibon,
Professeur de neurologie du CHU de Bordeaux,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en remercie.

Monsieur le Docteur Jean-Marc Franco,
Médecin généraliste, Maître de conférences associé des universités,
Vous me faites l'honneur d'avoir été rapporteur de ce travail, je vous en remercie.

Monsieur le Docteur Éric Bertrand,
Médecin généraliste,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en remercie.

Monsieur le Docteur Cyril Charlin,
Praticien hospitalier neurologue,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en remercie.

Monsieur le Docteur Patrice Tournebize,
Chef du service de neurologie du CHU-Sud Réunion,
Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse, je vous en remercie.

Je remercie le Docteur Tournebize pour son soutien et son aide durant tout le travail de cette thèse. Merci aussi pour la formation que j'ai reçu de sa part lors de mon stage dans le service de neurologie au CHU-Sud Réunion. C'est un honneur que j'ai eu de t'avoir comme Directeur de Thèse, que notre amitié perdure (malgré tes défaites au squash).

Je remercie l'ensemble des personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail :

- L'équipe du Département d'Information Médicale du CHU-Sud Réunion, en particulier le Docteur Fels pour sa disponibilité et sa coopération m'ayant permis de consulter l'ensemble des dossiers médicaux des patients.*
- Monsieur Gonthier pour son aide précieuse dans ma recherche bibliographique*
- Docteur Bintner, chef de service de radiologie, pour sa collaboration et ses conseils concernant les planches radiologiques de mon travail.*
- Médéric pour son aide informatique, l'Unité de Soutien Méthodologique et en particulier, mille mercis à Amélie Nicolas pour sa patience, ses conseils et son travail statistique (ok pour le magnum Ruinart Rosé).*
- Les scolarités des différentes facultés (St Etienne, Bordeaux, CHU-Réunion) en particulier Madame Montès, Madame Daros et Monsieur Capet qui m'ont aidé dans les tâches administratives pénibles.*
- Delbos informatique pour avoir sauvé mon ordinateur et mon travail à plusieurs reprises.*

Je remercie mes Maîtres de stage et l'ensemble des médecins rencontrés durant mon cursus, qui m'ont enseigné leur savoir et m'ont donné envie d'aider les autres. En particulier, les Docteurs Prigent, Sullice, Charlin, Jeremenko, Bertrand, Nicolet, Tardy M., Tardy B., Brugiroux, Laforêt, Massequin, Lamarque, Carel, Faucomprez, Chevalier, Souvignet, Lenoir, Sanchez, Schuller, Garnier, Mismetti, Kwiatec.

Je remercie ma famille, pour leur soutien permanent durant toutes ces années, je vous aime fort :

- *Mamé de Paris : Merci pour le stéthoscope et tout le matériel de Kopé, je m'en sers pour mes visites à domicile.*
- *Papé Mamé : Merci pour tous ces mercredis passés ensemble, je rentre un peu pour aller aux champignons et faire des bugnes avec vous.*
- *Tatan : Merci pour tous ces bons moments passés aux Récolets.*
- *Papa Maman : Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait et que vous faites pour moi. Malgré les disputes et mes erreurs de jeunesse (réveillon, commissariat...), vous m'avez toujours soutenu dans tout ce que j'ai pu entreprendre.*

C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui, MERCI !

Merci en particulier pour l'attention et l'aide que vous m'avez encore apporté pour ce travail.

- *Les frangins (Duc, Bapt, Ben, Dam, Greg), les belles sœurs (Marie-Laure, Maudèche, Carine, La Kat') neveux et nièces (Charlotte, Pierre, Maxou, Valentinette, Jeanounette, Louise, et les 3 prochains qui arrivent) ...*
Vous me manquez terriblement et mon cœur est en permanence partagé entre ma vie au soleil et vous...malgré la distance je pense à vous tous les jours, je vous aime fort !

Promis ma Charlotte je vais rentrer ! Pierre fini les révisions avec moi !

Spécial grand merci à mon petit frère chéri, « Sanka ça n'a pas toujours été le grand kiff entre nous mais heureusement que tu m'as aidé pour la mise en page !»

- *Mon parrain : Merci pour la mallette en cuir, tu avais dû voir mon avenir en me l'offrant pour mon baptême, je l'utilise pour mes visites.*
- *Ma marraine : Merci d'être venu me voir à la Réunion, je vous attends tous les deux pour de nouvelles aventures.*
- *Merci à mon bonnet et mes boules quiès !*

Je remercie mes amis de St Etienne, amis de toujours, Toto, Jojo, Roro, Lolo, Janus et Cath, Les Lockos' (Damdam, Ben, Nico, Oliv, Poulélé, le Dav', Mamane, la sœur (Marjo)), Nass et Thom (même si Lyon, c'est pas St Etienne...), mes indiens chéris (Irwan, Noélie et petit Tonnerre), mon ptit Jé, Niniss Clem et Tom, Aurore Seb et..., ma B... (Sarah), Manouche, Paulo et Cynthia, Marion et Clem (mes coach perso), Amande (poch), Max (mon ptit Jack !), ma Chouch, Alissmmmm, Biou et Coco, ma Caro 974, Eric Juju et Alice, Fannette et Molle, Fab Marion et Léon, Inès, Ju (ma puce), Recep, Rich (mon coloc intermittent), ma ptite Popo, Matou, Clairette et Elo, ma Fouge, Anaïs, Marlène et Paul, Etienne, Luce Omar et Noah, Greta (ma ptite gerboise), Delph et Zinc, Gérard Hagopian, Françoise Rivière.

Remerciement tout particulier à mon pote Mine qui m'a toujours soutenu et aidé pendant cette année de P1 pourrie, et à mes acolytes de révision (Marielle, Manon, Kent)... j'aimerais revenir un peu en arrière pour qu'on se refasse des sessions révisions rigolades comme à la grande époque, je vous souhaite que du bonheur dans votre vie professionnelle et sentimentale.

Je remercie mes amis réunionnais, en particulier mes colocs chéris (Tak, Manue, Alix et Etienne, Camille ma couz chérie), les Iztammiens (Marion, Sylv, Paulo, Guillaume, Thib, Laurent, Fab, Etienne), les footeux et complices du Sham' (Gilles, Xabi et Eva, Rem et Sam, Steven, David, Daou, Eric, Mika, Clairette, Ciaran...), les traileurs (Thom, Ben, Antoine, Benoit...), mes co-internes, Charazouc (les Salazes !), Val, Fanny, Mélanie, Morgane, Max Fortin, Mimi, Karine, Jojo Cadi (té couillon), ma louloute Camille, Elsa (une clope et du rouge !), Delphine, Pauline (future collègue des TAAF !), Astrid, Patrice, Didi, JC, Manon et Adeline, Ludivine, Marie Noëlle et Sandrine pour tous les bons moments partagés.

Remerciement particulier à Françoise Darcel, pour cette amitié partagée depuis 3 ans Un grand merci pour avoir pris le temps de relire ma thèse avec ton œil avisé de neurologue et un grand merci pour tous les bon moments passés dans la maison de Ravine Du Pont !

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	11
PARTIE I : LA REUNION	12
A) GENERALITES SUR L'ÎLE DE LA REUNION.....	13
B) PARTICULARITÉS DES PATHOLOGIES MÉDICALES À LA RÉUNION	14
PARTIE II : LA THROMBOSE VEINEUSE CEREBRALE.....	15
A) HISTORIQUE.....	16
B) ANATOMIE ET ANATOMOPATHOLOGIE.....	16
C) ETIOLOGIES	20
D) EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	31
E) TRAITEMENTS.....	39
PARTIE III : EPIDEMIOLOGIE	45
A) INCIDENCES DES TVC	46
B) DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC DES TVC.....	47
PARTIE IV : ETUDE DE 100 PATIENTS ATTEINTS DE TVC AU CHU-SUD REUNION	50
A) METHODOLOGIE DE L'ETUDE.....	51
B) RESULTATS	52
C) DISCUSSION	71
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	79

SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS :

FIGURES ET DIAGRAMMES

Figure 1: Réseaux veineux superficiel et profond du cerveau	17
Figure 2: Veines et sinus cérébraux, vue transverse.....	18
Figure 3: Rappel sur l'hémostase.....	24
Figure 4: Répartition par sexe de la population étudiée.....	52
Figure 5: Répartition par sexe et tranche d'âge	53
Figure 6: Répartition selon l'origine.....	54
Figure 7: Répartition des effectifs selon l'imagerie initiale	58
Figure 8: Répartition des sinus et veines thrombosés	59
Figure 9: Evaluation de la recanalisation veineuse après traitement	59
Figure 10: Evolution en fonction du traitement reçu	69

TABLEAUX :

Tableau 1: Causes et facteurs favorisants impliqués dans les thromboses veineuses cérébrales.....	21
Tableau 2: Causes et facteurs impliqués dans les thromboses veineuses cérébrales	31
Tableau 3: Sex Ratio en fonction des tranches d'âge	53
Tableau 4: Fréquence des principaux signes cliniques	58
Tableau 5: Score de Rankin modifié	68
Tableau 6: Patients traités par HBPM/Rivaroxaban pour une TVC	70

IMAGERIES :

Imagerie 1: Angioscanner cérébral, coupe axiale, signe du delta, TVC du torcular.....	32
Imagerie 2: Scanner cérébral sans injection, coupe axiale, RVH avec hémorragie méningée	32
Imagerie 3: Scanner cérébral sans injection, coupe axiale, RVH bilatérale	33
Imagerie 4: Angioscanner cérébrale, coupe frontale, signe du delta SLS et SLD	33
Imagerie 5: IRM, coupe sagittale, séquence T1 FLAIR EG, TVC du torcular	36
Imagerie 6: IRM 2D TOF, mauvaise recanalisation du SLD et du sinus sigmoïde droit	36
Imagerie 7: IRM cérébrale initiale, coupe axiale, séquence T2 FLAIR	60
Imagerie 8: IRM finale, coupe sagittale, séquence T1 après injection de gadolinium:	60
Imagerie 9: Scanner cérébral initial, coupe axiale, sans injection: RVH et hémorragie méningée .	61
Imagerie 10: IRM finale, coupe sagittale, séquence T1 après injection de gadolinium: Réhaussement veineux témoignant d'une recanalisation complète du SLS.....	61
Imagerie 11: IRM cérébrale finale, coupe axiale, séquence T2 écho de gradient:	61

GLOSSAIRE :

- Ac : Anticorps
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARM : Angiographie par Résonance Magnétique
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- AVK : Anti vitamine K
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- EP : Embolie pulmonaire
- GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
- HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
- HNF : Héparine non fractionnée
- HTA : Hypertension artérielle
- HTIC : Hypertension intracrânienne
- INR : International Normalized Ratio
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- LEAD : Lupus érythémateux aigu disséminé
- MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinale
- MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
- MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase
- PL : Ponction lombaire
- RCH : Rectocolite hémorragique
- SAPL : Syndrome des anti phospholipides
- SLI : Sinus longitudinal inférieur
- SLS : Sinus longitudinal supérieur
- TC : Traumatisme crânien
- TVP : Thrombose veineuse profonde
- VBR : Veines basilaires de Rosenthal
- VCI : Veines cérébrales internes
- VG : Veine de Galien

INTRODUCTION

Pathologie rare, les thromboses veineuses cérébrales représentent 0,5% des accidents vasculaires cérébraux (1).

Ce travail fut initié, en raison d'une incidence particulièrement élevée de cette pathologie sur l'île de la Réunion en comparaison à la métropole. En effet, les études précédemment réalisées à la Réunion, concernant cette pathologie, notamment celle du Dr Maudet (2) retrouvent une incidence d'environ 3 TVC par an pour 100 000 habitants soit nettement plus que dans la littérature qui suggère, une incidence de 0,5 à 1,32 par an pour 100 000 habitants (1,3).

Cela pose la question d'un facteur de risque spécifique régional pouvant être d'ordre génétique, infectieux ou en lien avec le mode de vie.

Les TVC sont caractérisées par la grande diversité de leur présentation clinique et de leurs étiologies, elles ont un meilleur pronostic que celui des infarctus cérébraux artériels.

L'avènement de nouveaux moyens techniques, tant sur le plan de l'imagerie que sur le plan biologique, permettent de réaliser un diagnostic et un traitement précoce dans la majorité des cas. Ainsi le pronostic des TVC s'est nettement amélioré, avec une évolution favorable le plus souvent selon la littérature (4,5,6). La mortalité est estimée entre 2 et 5%, et l'évolution est favorable (Score de Rankin modifié ≤ 2) dans près de 90% des cas.

Dans cette thèse nous ferons le point sur les modalités du diagnostic au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sud Réunion : signes cliniques d'appels, examens biologiques, imagerie initiale et de suivi.

Enfin, depuis les années 1990, existe une recommandation (grade B) pour un traitement anticoagulant par héparine suivie d'anti vitamine K (AVK) (7) dont la durée est encore sujette à discussion (8). La place des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) n'est pas encore définie et ne pourrait l'être théoriquement qu'après des études randomisées, mais il semble intéressant de les étudier dans cette pathologie (congrès European Stroke Conference, Londres 2013) qui touche le plus souvent des sujets jeunes, actifs socialement et qui souhaitent le traitement le moins contraignant en terme de monitoring biologique. Nous présenterons dans nos résultats une cohorte de 10 patients traités par rivaroxaban.

PARTIE I : LA REUNION

A) GENERALITES SUR L'ÎLE DE LA REUNION

La découverte de la Réunion est assez récente, autour des années 1500, même si des explorateurs arabes semblent l'avoir déjà repérée au Ve siècle.

Après avoir été accostée par des navires Portugais, Hollandais, et Britanniques, La Réunion voit, le 25 Juin 1638, le premier bateau français débarquer sur l'île appelée alors Santa Apolonia.

En 1642, le 29 Juin, le jour de la St Paul, dans la ville qui porte désormais ce nom, les Français prennent une seconde fois possession de la Réunion au nom du roi de France et rebaptisent l'île, île Bourbon. Créée en 1664 par Louis XIV et le ministre Colbert, la Compagnie des Indes engage ensuite une politique de cultures d'exportations du café nécessitant une forte main d'œuvre et c'est donc en 1665 que débute la véritable colonisation de l'île Bourbon avec des esclaves venus d'Afrique, de Madagascar ou encore d'Inde et de Chine ainsi que des colons français.

De 1715 à 1865, la Réunion connaît un essor économique important avec le développement de la culture et de l'exportation du café, mais aussi de la canne initiée par les Anglais lorsqu'ils possédaient l'île Bourbon.

A noter que c'est le 19 Mars 1793, pendant la Révolution française, que l'île prend officiellement le nom d' « île de La Réunion » en hommage à la réunion des fédérés de Marseille et des gardes nationaux parisiens. L'abolition de l'esclavage est proclamée par Sarda Garriga, administrateur colonial français, le 20 Décembre 1848 (jour férié à la Réunion)

A cette période florissante succède une période de crise directement liée à la crise du sucre. La pauvreté s'installe dans l'île et la population est victime de nombreuses épidémies importées par les esclaves (paludisme, choléra, peste). Enfin en 1946, l'Assemblée Nationale constituante transforme la Réunion en Département d'Outre-Mer ce qui entraîne la venue de nombreux métropolitains sur l'île, la plupart étant agent de la fonction publique. Dans les années 1970 et 80, La Réunion accède vraiment à la modernité. Une université se crée, le tourisme commence à se développer.

Située dans l'hémisphère sud, l'île de la Réunion, d'une superficie de 2 512 km², fait partie, avec les îles Maurice et Rodrigues, de l'archipel des Mascareignes. C'est une île volcanique et montagneuse, émergée de l'océan il y a environ 3 millions d'années, et constituée de deux massifs accolés :

- Le Piton des Neiges (3070 mètres), le plus ancien, situé au centre de l'île et dominant les trois cirques de Mafate, Salazie et Cilaos, qui sont des caldeiras résultats de l'érosion du piton.
- Le Piton de la Fournaise (2631 mètres) est un volcan encore en activité et parmi les plus actifs du monde comme l'a rappelé l'éruption de 2007 marquée par un effondrement du cratère Dolomieu de 350 mètres.

En Janvier 2011, La Réunion compte 808 250 habitants contre 516 000 en 1982. Ceci s'explique à la fois par la diminution de la mortalité (4,1 en 2009 contre 5,2 pour mille habitants en 1999), le maintien de la natalité et un solde migratoire positif. La population réunionnaise est une population jeune avec une moyenne d'âge de 32ans. En 2009, le tiers des réunionnais a moins de 20 ans. Les prévisions annoncent 1 061 000 habitants en 2040, soit un tiers de plus qu'aujourd'hui, avec une population de plus de 60 ans qui représentera un quart de la population. Sur un plan économique, la population réunionnaise est très fortement touchée par le chômage surtout depuis le début de la crise, passant de 24,8% en 2008 à 29% en 2010 puis 29,5% en 2011.

B) PARTICULARITÉS DES PATHOLOGIES MÉDICALES À LA RÉUNION

Le taux de mortalité relativement faible sur l'île s'explique uniquement par l'âge de la population de la Réunion qui, nettement plus jeune en moyenne que la population nationale, est par nature moins exposée au risque de mortalité. Néanmoins, à tous les âges, la mortalité observée à La Réunion reste supérieure à celle enregistrée sur le plan national. En 2008, les maladies de l'appareil circulatoire constituent la première cause de décès à La Réunion. Elles sont souvent associées aux maladies endocriniennes et métaboliques. Elles apparaissent beaucoup plus tôt, dès 25-34 ans pour les hommes, et tuent presque deux fois plus qu'en France Métropolitaine. Les tumeurs malignes sont la deuxième cause de décès. D'après le service d'addictologie du CHU, l'alcoolisme est une cause de décès préoccupante à La Réunion avec une centaine de décès par an (trois fois plus qu'en métropole).

Les pathologies tropicales telles que la leptospirose, l'amibiase hépatique et la cysticercose cérébrale restent présentes mais sont en forte diminution du fait d'une meilleure hygiène de vie. Le paludisme a disparu depuis 1979 à La Réunion mais il faut tout de même y penser chez les personnes ayant voyagé récemment dans les pays voisins (Madagascar, Afrique, Inde).

Enfin deux épidémies importantes ont frappé La Réunion :

- la dengue : entre 1977 et 1978, a touché près de 30% de la population. De nouveaux cas ont été relevés en Avril 2012 sans qu'une épidémie ne soit déclarée par l'ARS.
- le chikungunya : entre 2005 et 2006, a touché près de 40% de la population.

PARTIE II : LA THROMBOSE VEINEUSE CEREBRALE

A) HISTORIQUE

Les premières descriptions du système veineux cérébral datent d'environ 300 ans avant Jésus-Christ avec Hérophile qui donna son nom à la réunion des sinus, longitudinal supérieur, latéraux et droit (presseur d'Hérophile). Galien, au II^{ème} siècle, décrit le carrefour veineux qui réunit les deux veines cérébrales profondes et qui porte désormais son nom. A partir du XIX^{ème} siècle, apparaissent les premières descriptions anatomocliniques. Ribes , en 1825, rapporte la première description post-mortem de thrombose cérébrale : thrombose du sinus longitudinal supérieur et du sinus latéral gauche avec métastases carcinomateuses cérébrales chez un homme de 45ans qui avait présenté des signes cliniques évoluant de manière progressive pendant 6mois (céphalées intenses, crises d'épilepsies, delirium) avant de décéder.(1,9)

En 1828, Abercrombie décrit le premier cas de TVC chez une femme durant le post-partum (thrombose du sinus sagittal à l'autopsie avec ramollissement et hémorragie cérébrale) (10)

Une synthèse des connaissances sur la circulation veineuse de l'encéphale, réalisée par Hedon en 1888, puis Duret, en 1890, classe les veines cérébrales en veines médullaires et veines corticales.

En 1932, Monitz décrit les veines corticales puis en 1939, Schlesinger, les veines profondes.

Ces deux descriptions sont toujours utilisées actuellement comme référence.

Depuis Ribes de nombreuses études sur l'anatomie des veines cérébrales ont permis de faire progresser les connaissances : Tonnelle (1829) , Garcin (1949) , Kalbag (1967) ou encore Coquillat (1976).

B) ANATOMIE ET ANATOMOPATHOLOGIE

1) Topographie

a) Veines cérébrales

On les classe en trois groupes :

- ❖ Les veines corticales
- ❖ Les veines profondes
- ❖ Les veines de la fosse postérieure

i. Les veines cérébrales superficielles ou corticales

Elles cheminent à la surface des hémisphères cérébraux, à l'intérieur de la pie-mère.

Elles se divisent en deux ensembles que sont les veines de la face externe, dont le drainage ascendant se fait dans le sinus longitudinal supérieur (SLS), le drainage descendant dans les sinus sphéno-pariétal et latéral, et les veines de la face interne qui se drainent dans les même sinus.

ii. Les veines cérébrales profondes ou système veineux de Galien

Les veines profondes assurent le drainage veineux de la substance blanche, des noyaux gris, des parois ventriculaires vers la profondeur.

Leur trajet se termine dans les veines cérébrales internes (VCI) et les veines basilaires de Rosenthal (VBR) qui se réunissent pour former la grande veine de Galien (VG)

Les VBR sont réunies entre elles par des communicantes antérieures et postérieures qui représentent, en regard de l'hexagone de Willis, l'hexagone veineux de Trolard.

L'union des deux VCI constitue la grande veine de Galien qui reçoit directement les deux veines basilaires. Cette veine importante est aussi appelée ampoule de Galien et va ensuite se jeter dans le sinus droit qui draine, lui, toute la circulation veineuse profonde cérébrale et qui, situé entre la faux du cerveau et la tente du cervelet, se termine dans le pressoir d'Hérophile (ou torcular).

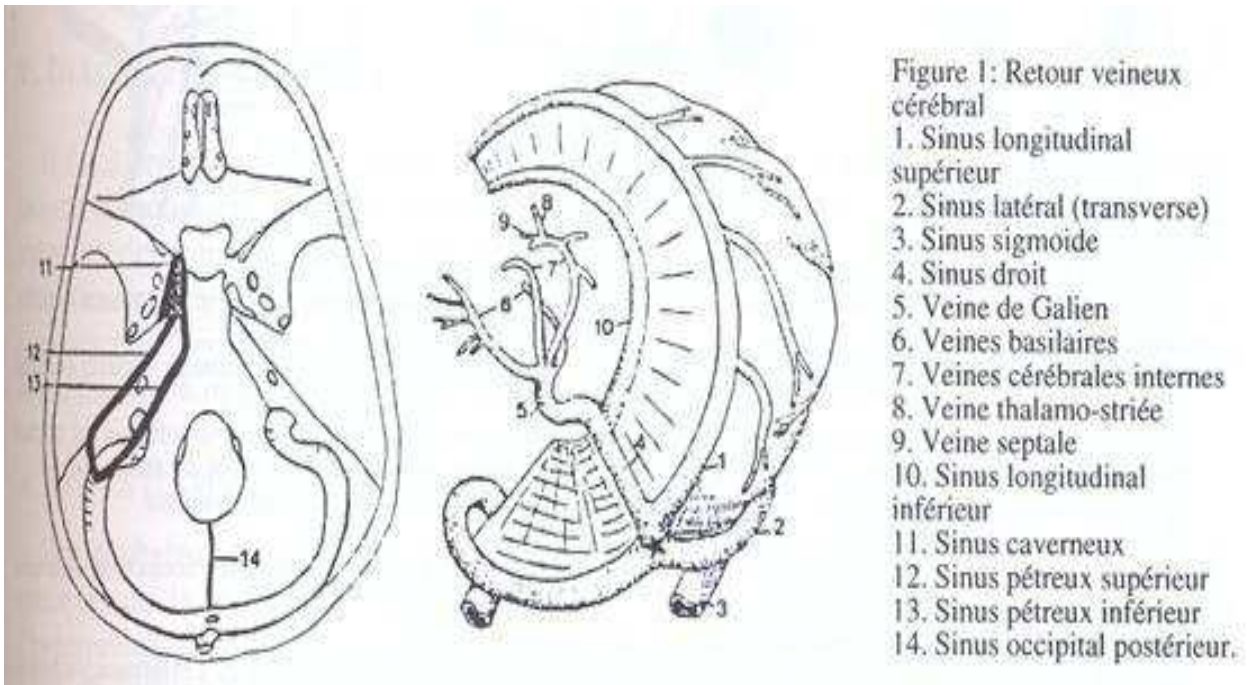


Figure 1: Réseaux veineux superficiel et profond du cerveau

iii. Les veines de la fosse postérieure

On décrit deux groupes que sont :

-les veines du tronc cérébral avec :

- les veines antérieures qui se terminent dans les plexus basilaires.
- les veines latérales (les veines pétreuses supérieures et inférieures, et les veines satellites des nerfs crâniens)
- les veines postérieures (les veines basilaires, la veine latérale mésencéphalique, les veines latéro-epiphysaires et la veine pré-centrale).

-les veines du cervelet :

- les veines supérieures (mésencéphalique postérieure, ponto-mésencéphalique antérieure et latérale, mésencéphalique latérale et les veines quadrijumelles)
- les veines cérébelleuses (cérébelleuse pré-centrale, vermienne supérieure et la veine supérieure de l'hémisphère)
- les veines antérieures (veines hémisphériques, du sillon cérébello-bulbaire et du récessus latéral du IV ventricule)
- les veines postérieures (vermienne inférieure, hémisphériques supérieures et inférieures)

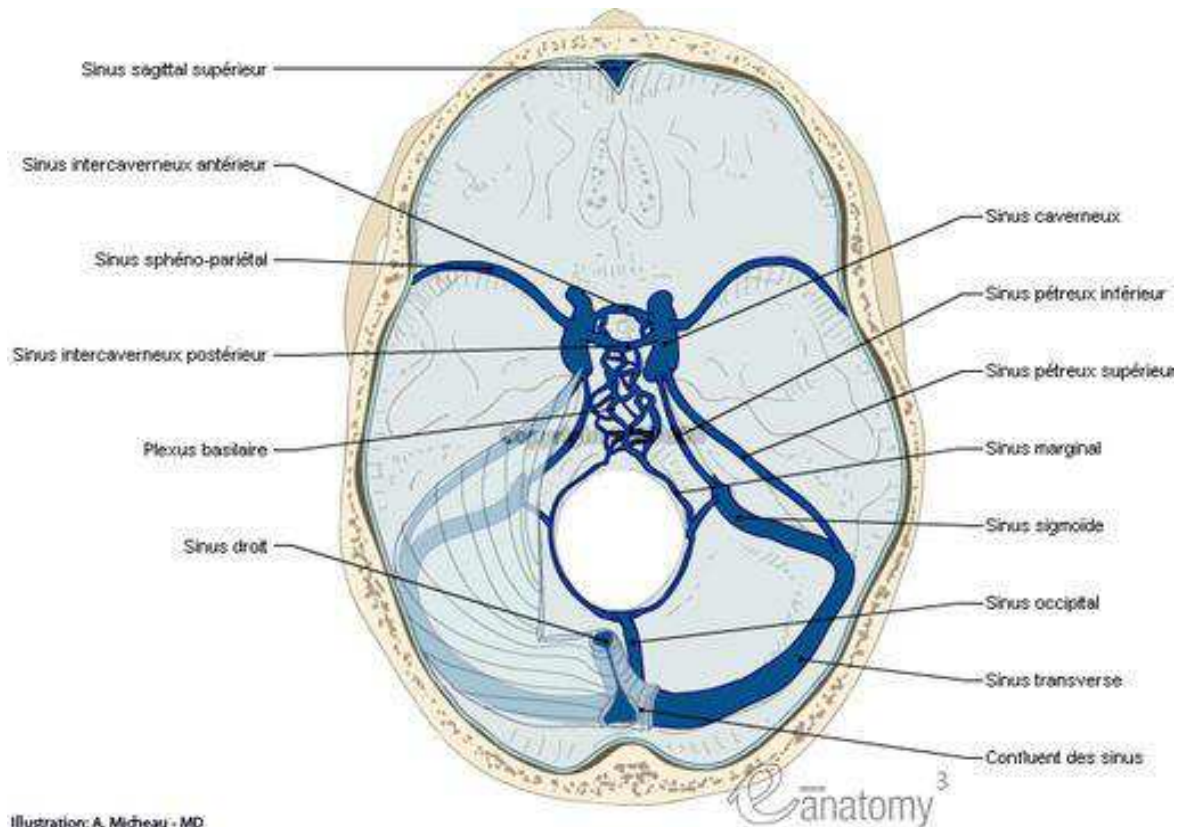


Figure 2: Veines et sinus cérébraux, vue transverse

b) Les sinus durs

Tous les sinus intracrâniens sont situés dans un dédoublement de la dure-mère.

i. Les sinus de la voûte du crâne

- le sinus longitudinal supérieur (SLS) : il parcourt la faux du cerveau d'avant en arrière. Il s'étend de la région frontale à la protubérance occipitale interne où il s'unit au sinus droit et aux sinus latéraux pour former le torcular (ou pressoir d'Hérophile). Il reçoit la majeure partie des veines drainant les hémisphères ainsi que les veines diploïques et méningées.
- le sinus longitudinal inférieur (SLI) : reçoit des veines de petit calibre provenant du corps calleux et de la face interne de l'hémisphère. Il se jette ensuite dans le sinus droit.

ii. Les sinus de la base du crâne

- les sinus caverneux : situés de part et d'autre de la loge hypophysaire, ils constituent un confluent veineux entre les veines cérébrales, les veines de la face et les veines de la fosse postérieure. Ils drainent le sang des orbites et de la face antérieure de la base du crâne.
- les sinus latéraux : naissent de la division du SLS au niveau du torcular et sont formés de deux parties (sinus transverse et sinus sigmoïde). Ils drainent le sang du cervelet, du tronc cérébral et la partie postérieure des hémisphères.
- le sinus occipital draine les veines osseuses et cérébelleuses.
- le pressoir d'Hérophile ou torcular : situé au niveau de la protubérance occipitale interne, à l'union de la faux du cerveau et de la tente du cervelet, il représente la confluence du SLS, du sinus droit, des sinus latéraux et des sinus occipitaux.

Sur le plan anatomopathologique, le thrombus veineux retrouvé lors des TVC est riche en hématies et en fibrine mais pauvre en plaquettes. Le sinus le plus fréquemment atteint par une TVC est le SLS suivi des sinus latéraux (1).

Les facteurs favorisant la constitution du thrombus responsable de TVC sont :

- la stase veineuse
- les anomalies pariétales
- les troubles de l'hémostase
- l'hypercoagulabilité.

Les TVC peuvent se compliquer d'un infarctus cérébral veineux avec une composante hémorragique fréquente. Les lésions cérébrales sont fonction de l'atteinte des veines cérébrales et des suppléances anastomotiques existantes. La TVC entraîne localement une stase veineuse et engendre une hypoxie tissulaire par diminution du débit sanguin cérébral qui entraîne à son tour une ischémie et un œdème cytotoxique réactionnel.

C) ETIOLOGIES

Une multitude de causes de TVC sont décrites dans la littérature. Les états prothrombotiques sont le plus souvent à l'origine de ces AVC.

Aucune étiologie n'est retrouvée dans 1 cas sur 5.

1) Thromboses septiques

Avant l'utilisation des antibiotiques et jusque dans les années 1970, les infections étaient la cause la plus fréquente de TVC (environ 50% des cas de TVC). La thrombose complique le plus souvent une infection aiguë crânio-faciale. Dans une étude récente réalisée en 2004, les infections représentaient 12,3% des causes de TVC chez les patients de plus de 15ans (4). Les infections impliquaient en priorité les oreilles, la bouche, le nez et la face, mais aussi le système nerveux central chez 13 patients sur 77.

a) Infections locales

Les infections locales restent la cause principale des thromboses du sinus caverneux (staphylococcie maligne de la face, sinusites sphénoïdales et ethmoïdales). Les autres infections fréquentes sont les abcès dentaires et les infections du cuir chevelu.

La thrombose du SLS est provoquée par une méningite bactérienne dans 48% des cas et par une sinusite ethmoïdale, maxillaire ou frontale dans 17% des cas. Sur un plan bactériologique, les germes en cause sont ceux des otites moyennes (*proteus mirabilis*, *escherichia coli*, bactérie anaérobie) même si le staphylocoque doré reste le germe le plus souvent rencontré dans la TVC du sinus caverneux.

Enfin pour les thromboses du SLS, les germes les plus souvent retrouvés sont le streptocoque pneumoniae dans la majorité des cas, les anaérobies et le streptocoque bêta-hémolytique.

b) Infections générales

Les principales causes d'infections générales ayant entraîné une TVC sont d'origine, bactérienne (septicémies, endocardites, tuberculose...), virale (encéphalite, rougeole, VIH, cytomégalovirus...), parasitaire (paludisme) ou encore mycotique (porulose)

Tableau 1: Causes et facteurs favorisant impliqués dans les thromboses veineuses cérébrales

Causes infectieuses	
Locales:	
Processus infectieux intracrânien	Abcès, empyème sous dural, méningites, ostéites
Infection de voisinage	Infections de l'oreille moyenne, de la mastoïde, infections buccodentaires, sinusites
Générales:	
Bactériennes	Septicémie, endocardite, typhoïde, tuberculose
Virales	Encéphalite, rougeole, hépatite, CMV, HIV
Parasitaires	Paludisme, trichinose
Mycosiques	Aspergillose

2) Thromboses aseptiques

Elles représentent environ 80 à 90% des étiologies des TVC.

a) Causes locales

- a) le traumatisme crânien (TC) : un article récent rapporte le second cas de la littérature d'une TVC à la phase hyper aiguë d'un traumatisme crânien fermé (11).
- b) les malformations vasculaires : survenue d'une TVC au niveau d'une veine de drainage d'un angiome veineux.
- c) les tumeurs peuvent être responsables de l'obstruction d'un sinus veineux secondaire à sa compression ou à son envahissement par le processus tumoral lui-même.

b) Causes générales

i. Les états prothrombotiques

○ Grossesse et post-partum :

La maladie thromboembolique est l'une des principales causes de mortalité maternelle pendant la grossesse et dans les premières semaines du post-partum. Les thromboses surviennent le plus souvent au niveau des membres inférieurs mais peuvent aussi atteindre les veines cérébrales.

Dans la littérature on retrouve une incidence moyenne des TVC durant la grossesse et le post-partum d'environ 15 à 20 pour 100 000 accouchements dans les pays occidentaux, soit 10 à 20% de l'ensemble des TVC (12).

Dans des pays en développement comme le Mexique ou l'Inde les TVC durant la grossesse et le post-partum représentent 60% des TVC.

Comme les thromboses des membres inférieurs, les TVC sont plus fréquentes lors du 3^e trimestre de la grossesse et le risque est encore majoré dans les premières semaines du post-partum (surtout le premier mois) (13).

L'incidence des TVC au cours de cette période peut s'expliquer par un état d'hypercoagulabilité et une modification de la fibrinolyse (12) :

- hypercoagulation temporaire pour prévenir les hémorragies de la délivrance (le taux de plaquettes augmente de 30% et le taux d'anti-thrombine III diminue).
- facteurs hémodynamiques aggravants (anémie, déshydratation).
- moindre sensibilité à l'action anticoagulante de la protéine C.
- diminution de la protéine S libre et totale, inhibiteur physiologique de la coagulation.

Des études ont montré qu'il existait une majoration du risque thrombotique durant la grossesse chez les femmes ayant un déficit en protéine C (14), ainsi qu'un déficit en protéine S ou une résistance à la protéine C activée (15). L'évolution clinique des TVC au cours du post-partum est le plus souvent favorable. Le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse ne semble pas augmenté. (16)

Une étude très récente de Septembre 2013 confirme le risque faible de récurrence chez les femmes enceintes ayant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Cette étude, rétrospective, a inclus 62 femmes de moins de 40 ans entre Janvier 1995 et Février 2012. Son but était de suivre l'évolution des femmes, ayant des antécédents de MTEV, durant leur grossesse future et d'évaluer le risque de récurrence pendant la grossesse et le post-partum. Les résultats ne montrent pas de risque de récurrence durant la période de grossesse. Un antécédent de TVC n'est donc pas une contre-indication à une grossesse future.

Cependant il faut noter une part importante de fausse couche spontanée chez les femmes aux antécédents de MTEV.

En conclusion le risque de récurrence d'une TVC ou d'autre MTEV est faible lors d'une grossesse future mais ces résultats sont tout de même à nuancer car ces patientes-là sont le plus souvent traitées par antithrombotique de manière prophylactique durant la grossesse et le post-partum (17).

○ Contraception hormonale :

La contraception hormonale est retenue comme facteur de risque vasculaire depuis les années 1960 (13). Le risque de MTEV chez la femme jeune prenant une contraception hormonale (pilule, patch) est plus important que chez une patiente sans hormone contraceptive. La fréquence de ces événements vasculaires est estimée à 1 pour 1000 femmes par années en terme de morbidité et 1 pour 5000 femmes par années en terme de mortalité (18).

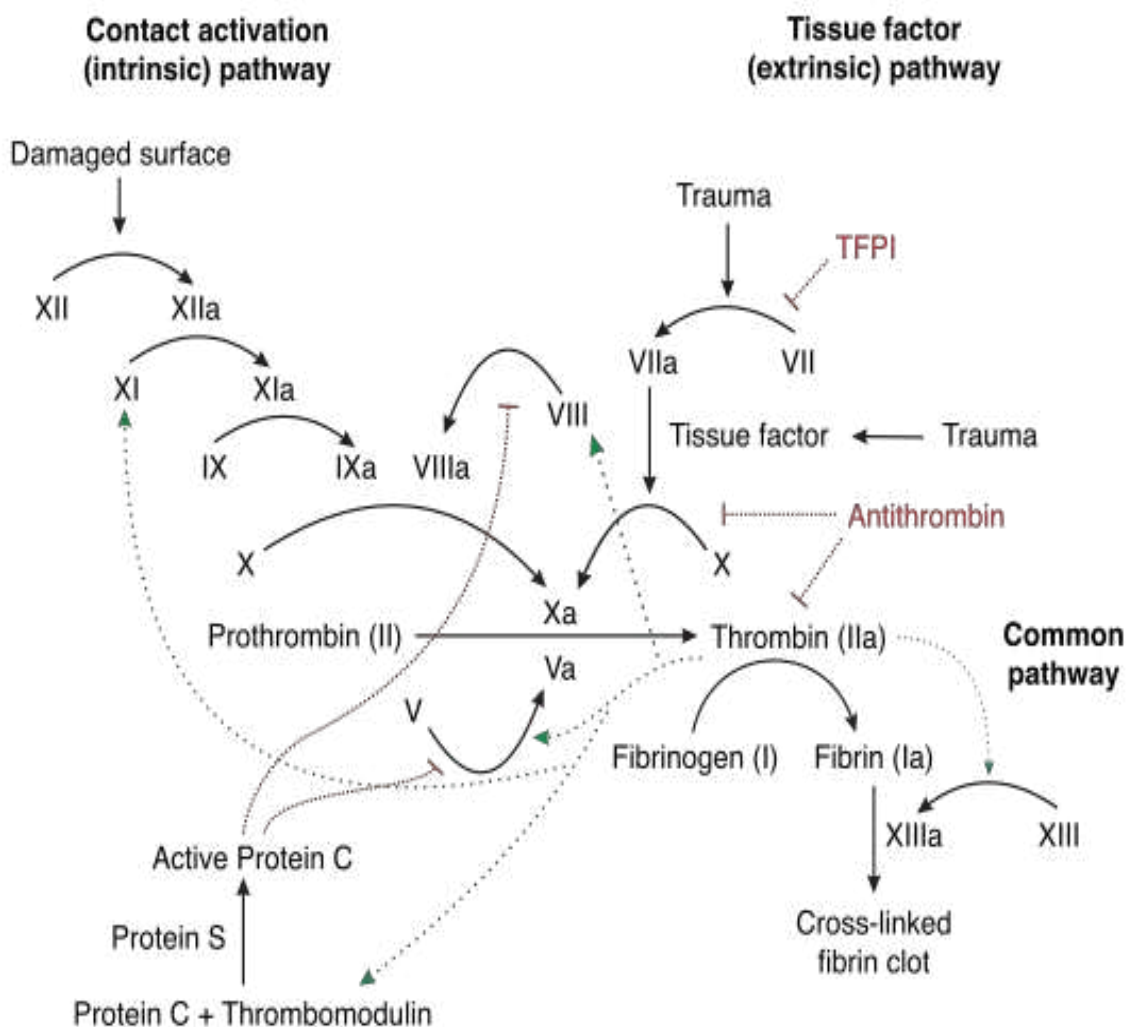
Les modifications de la coagulation retrouvées chez les femmes utilisant une contraception hormonale se rapproche fortement des modifications observées lors du 3^e trimestre de la grossesse. D'autre part l'immunogénicité des hormones de synthèse a été étudiée avec la découverte d'anticorps anti-éthinyloestradiol (Ac anti-EE), retrouvés chez 25 à 30% des femmes sous contraception hormonale. Ces anticorps seraient corrélés au risque vasculaire car 90% des femmes ayant présenté un accident vasculaire artériel ou veineux sous contraception hormonale ont des Ac anti-EE. Le risque de TVC paraît plus important lors de la première année de la prise de contraception hormonale (19). Les pilules contenant des œstrogènes et en particulier celles de troisième génération sont connues pour être plus à risque de complications cardio-vasculaires que les autres moyens de contraception hormonale (20).

Une TVC, sous contraception hormonale estrogénique, durant la grossesse ou le post-partum, ne contre indique pas une future grossesse mais un traitement prophylactique par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) durant la grossesse et au minimum pendant les six premières semaines du post-partum est recommandé (13).

○ Facteurs génétiques prédisposant :

Les recherches sur les MTEV ont pu mettre en évidence plusieurs facteurs de risque chez les patients souffrant de telle pathologie. Il est admis que suite à une MTEV le bilan de thrombophilie doit comprendre au minimum, la recherche d'un déficit en protéine C, protéine S, la résistance à la protéine C activée (ou mutation du facteur V Leiden), l'hyperhomocystéinémie, la mutation Leiden du facteur II ainsi que la présence d'anticorps compatible avec un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (Ac anti-cardiolipides).

Figure 3: Rappel sur l'hémostase



➤ **L'hyperhomocystéinémie :**

Cette anomalie multiplie le risque de TVC par quatre (21). Les données de la littérature retrouvent une hyperhomocystéinémie dans 10 à 25% des thromboses veineuses (22).

Plusieurs études récentes considèrent même l'hyperhomocystéinémie comme l'un des facteurs de risque de TVC les plus importants, pouvant être à l'origine d'une atteinte thalamique bilatérale (23,24). Les principales causes d'hyperhomocystéinémie sont une carence (en folates, vitamine B12 ou B6) mais aussi l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, l'anémie de Biermer, les cancers gynécologiques, le psoriasis sévère.

Il s'agit donc d'un facteur de risque qui peut, le plus souvent, être traité par une supplémentation vitaminique (acide folique seul ou associé à la cobalamine et la pyridoxine) ce qui permettrait probablement de limiter la survenue d'accident vasculaire.

➤ **La mutation Leiden du Facteur II :**

De découverte récente la mutation du gène de la prothrombine est le résultat d'une substitution du nucléotide 20210 G en 20210 A. Elle est observée chez 8 à 10% des sujets atteints de MTEV et 6% des sujets ayant une histoire familiale de thrombose veineuse (25).

Sa prévalence est plus fréquente chez les patients ayant fait une TVC (20%) que chez les sujets sains (3%). Cette mutation est retrouvée essentiellement dans la région sud du Caucase (26). C'est la seconde plus fréquente cause d'état prothrombotique familial, mais c'est un facteur de risque modéré de MTEV (27).

Une étude de 2008, regroupant 163 patients souffrant de TVC, considère cette mutation comme la plus fréquente cause de thrombophilie et retrouve cette anomalie deux fois plus souvent chez les patients souffrant de TVC que chez ceux souffrant de thromboses des membres inférieurs (28).

Encore plus récemment on retrouve la prothrombine G20210 A dans 14,2% des TVC (29).

➤ **Résistance à la protéine C activée (ou mutation du Facteur V Leiden) :**

Cette mutation a été découverte en 1993 par Dahlbäck puis mise en évidence par Bertina en 1994 (30) qui découvre la substitution d'arginine 506 par glutamine en un des trois sites de clivage pour la protéine C activée. Sa prévalence est de 20% chez les patients ayant fait une TVC contre 2 à 3% dans la population générale. Son déficit se transmet sur le mode autosomal dominant ce qui explique que les sujets homozygotes feront au moins un accident thrombotique dans leur vie avec un risque relatif de MTEV de l'ordre de 50 à 100 fois plus important que pour la population générale (31,32). La fréquence de cette mutation varie, selon les études, de 19 à 64% (22,30).

Plusieurs études montrent que la présence simultanée de deux facteurs de risque génétiques, (l'association la plus fréquente paraissant celle des mutations Leiden du facteur V et de la prothrombine) majorerait le risque de thrombose.

Cependant une étude récente de 2011, incluant plus de 1000 cas de TVC, ne retrouvait la mutation du facteur V Leiden que dans 6,8%, ce qui était moins important que l'anomalie de la prothrombine.

➤ **Déficit en Protéine C :**

La protéine C, synthétisée par le foie, est un anticoagulant naturel vitamine K dépendant. La protéine C activée, en association avec la protéine S, limite la production de thrombine par inactivation des facteurs V et VIII. Son déficit explique donc une augmentation de la production de thrombine à l'origine d'un risque de thrombose plus important.

Ce déficit, se transmettant sur le mode autosomique dominant, a été découvert en 1981 par Griffin et al (33). Cette anomalie n'est pas retrouvée fréquemment dans les TVC. L'apparition chez des enfants homozygotes pour ce déficit d'un processus thrombotique dès la naissance entraîne des nécroses cutanées et un tableau de purpura fulminans nécessitant un traitement par des concentrés de protéine C purifiée et le maintien sous anticoagulant à vie. Le dosage de la protéine C doit être effectué à distance de l'événement thrombo-embolique, au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt d'un traitement par anti-vitamine K. Ce dosage peut être faussé par un traitement par dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®). En première intention, il est recommandé d'explorer les patients par la mesure de l'activité anticoagulante de la protéine C (Recommandation du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)).

➤ **Déficit en Protéine S :**

Ce déficit a été décrit par Comp et al en 1984 (34). Il se transmet sur un mode autosomique dominant et la prévalence de l'hétérozygotie pour ce déficit est de 6% dans les thrombophilies héréditaires. Comme la protéine C, il s'agit d'une glycoprotéine vitamine K dépendante et son dosage doit être réalisé avant l'instauration du traitement par anti-vitamine K. La protéine S est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle agit comme cofacteur de la protéine C activée en favorisant l'inactivation par protéolyse des facteurs Va et VIIIa. Elle inhibe l'activation de la prothrombine et la formation du complexe prothrombinase sur les phospholipides ainsi que l'activation du facteur X. Le dosage de la protéine S doit être effectué à distance de l'événement thrombo-embolique, au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt d'un traitement par antivitamine K et en dehors de la grossesse. Il est recommandé de ne jamais conclure à un déficit en protéine S sur une seule détermination. Le dosage de la protéine S peut être faussé par un traitement par dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®). Seule la mesure de l'activité fonctionnelle de la protéine S permet de dépister tous les types de déficits ; c'est pourquoi elle est recommandée en première intention (GEHT).

➤ **Déficit en antithrombine III (AT III) :**

Synthétisée par le foie, l'antithrombine III, est un inhibiteur physiologique de la coagulation appartenant à la famille des serpins qui inhibe la thrombine mais aussi le facteur X activé. Modifié en cas de traitement par héparine, il faut effectuer son dosage avant le début du traitement ou à distance de celui-ci et en dehors de toute grossesse. Par contre le dosage est réalisable en cas de traitement par AVK. Sa première description est faite par Egeberg en 1965 (35). Dans le cas d'un sujet homozygote, le risque de maladie thromboembolique est majeur et touche principalement les artères. Chez les sujets hétérozygotes, les thromboses surviennent lorsque l'on a un taux d'AT inférieur à 60%.

➤ **Mutation MTHFR :**

La méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) fait partie des enzymes intervenant dans le métabolisme de l'acide aminé soufré : l'homocystéine. La mutation ponctuelle C677T sur le gène MTHFR génère un variant thermosensible dont l'activité est réduite; il en résulte une hyperhomocystéinémie qui participe au développement de pathologies thrombotiques. En effet une mutation sur la MTHFR jouerait un rôle dans l'apparition de thromboses veineuses et notamment cérébrales. Cependant les résultats des différentes études pour le moment réalisées afin de prouver le lien entre cette mutation et la survenue de thromboses restent incertains (36).

➤ **Facteur IX :**

Le facteur IX est une glycoprotéine synthétisée par le foie, facteur de coagulation vitamine K-dépendant. Une nouvelle variété de thrombophilie familiale a été identifiée en 2009, due à une mutation sur le gène du facteur IX (facteur IX Padua) : la substitution d'une arginine par une leucine en position 138 conduit à un « gain de fonction », c'est-à-dire que le facteur IX est synthétisé à une concentration normale dans le plasma mais est 7 à 8 fois plus actif que la protéine normale.

Un article récent de Novembre 2013 évoque la possible relation entre une augmentation du facteur IX et le risque thrombotique artériel ou veineux. 62 patients ayant présenté un événement thrombotique artériel, 13 (21%) avaient un facteur IX augmenté. 19 patients ayant présenté un événement thrombotique veineux, 5 (26%) avaient un facteur IX augmenté (37). On peut donc suggérer une relation entre l'augmentation du facteur IX et la survenue d'événements thrombotiques mais ces résultats nécessitent de plus amples études afin de confirmer cette relation.

➤ **Facteur VIII :**

Le facteur VIII est une glycoprotéine synthétisée en quasi-totalité par le foie, c'est un cofacteur enzymatique de la coagulation. Il est activé par le facteur Xa ou la thrombine, en facteur VIII. Une augmentation du facteur VIII (> 150 %) permanente et indépendante d'un contexte inflammatoire, est associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse. Elle est retrouvée chez environ 6 à 8 % des sujets dans la population générale et chez 9% des patients ayant fait une TVC (38, 39). Cette augmentation semble héréditaire et est un facteur de risque de MTEV. L'anomalie moléculaire n'est pas identifiée à ce jour. Le rôle de cette augmentation du facteur VIII ainsi que sa prise en charge thérapeutique éventuelle restent encore incertains et il n'y a pas lieu de demander son dosage en 1^{ère} intention dans la recherche de thrombophilie (recommandations du GEHT 2009).

➤ **Facteur I (ou fibrinogène) :**

Le fibrinogène est une glycoprotéine de haut poids moléculaire, synthétisée par le foie, intervenant dans la thrombogénèse et l'athérogénèse. Il se transforme en fibrine lors de la coagulation. La recherche d'une dysfibrinogénémie fait partie du bilan de thrombophilie initial. Le fibrinogène est un facteur de risque cardiovasculaire fort et indépendant. Selon une méta-analyse de Koenig W. de 2003, il existe une association significative entre l'augmentation de la concentration plasmatique de fibrinogène, même modeste (+ 10 %), et la survenue d'une maladie coronarienne avec un Odds ratio de 1,8 (IC 95 % 1,6 à 2) entre les tertiles supérieur et inférieur de la distribution du fibrinogène ; son élévation est également associée à l'angor (stable et instable), la survenue de complication coronarienne après intervention, la mort subite, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et, in fine, la mortalité globale .

Les dysfibrinogénémies constitutionnelles sont le plus souvent asymptomatiques, elles se manifestent parfois par une maladie hémorragique modérée et sont associées, dans environ 10 % des cas, à la survenue de thromboses veineuses ou artérielles.

ii. Cancers, syndrome paranéoplasique et chimiothérapie

Rare, la TVC est souvent la conséquence de l'envahissement ou de la compression des sinus veineux par la tumeur elle-même ou des métastases. Les tumeurs solides responsables de TVC paranéoplasiques sont principalement les cancers pulmonaires, digestifs (pancréas surtout), les adénocarcinomes mammaires et les tumeurs carcinoïdes (1).

Sur le plan hématologique, certaines pathologies, notamment les syndromes myéloprolifératifs (maladie de Vaquez, polyglobulie...) pourraient être, en lien avec une augmentation de la viscosité sanguine et une altération des plaquettes, à l'origine de TVC (40).

En ce qui concerne les chimiothérapies, on suspecte le Méthotrexate, la Vincristine et la L-asparaginase d'être à l'origine de TVC (41).

iii. Médicaments ou gestes pouvant être à l'origine de TVC

- L'anesthésie péridurale et la ponction épidurale :

Ces deux gestes pourraient être à l'origine de TVC mais aucune étude ne montre formellement leur implication dans la survenue de cette pathologie.

- Ponction lombaire (PL) et corticoïdes :

Depuis plusieurs années un lien entre la PL suivie d'un traitement par stéroïde intra-veineux est suspecté d'être à l'origine de la survenue de TVC (42). Deux études récentes ont suspecté ce lien potentiel sans pouvoir l'affirmer (43,44).

De plus la PL et les corticoïdes sont souvent utilisés dans des pathologies elles-mêmes à risque de thromboses (Lupus érythémateux disséminé, maladie de Behçet...) c'est pourquoi il est difficile d'évaluer la part de responsabilité du processus lui-même dans la survenue de TVC.

En 2012 est décrit le premier cas, chez un enfant, de TVC post-PL et corticoïdes à forte dose. Il s'agissait d'un enfant de 13 ans souffrant d'une sclérose en plaque (45).

iv. Pathologies systémiques

➤ Maladies auto-immunes :

- Le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD):

Pathologie inflammatoire du tissu conjonctif touchant préférentiellement la femme, elle fait intervenir les anticorps (Ac) antinucléaires (Ac anti-ADN). Les trois mécanismes participant à la survenue d'une thrombose dans cette pathologie sont une hypofibrinolyse, une baisse de l'antithrombine III et une hausse du fibrinogène. Les thromboses sont souvent associées à la présence d'Ac anti-cardiolipides (Ac anti-cardiolipines et Ac anticoagulants lupiques).

- La maladie de Behçet :

Les troubles de l'hémostase retrouvés dans cette pathologie sont l'augmentation du facteur VIII et la diminution de l'activité fibrinolytique. Les TVC sont rares dans cette pathologie mais peuvent être inaugurales de la maladie (46). Une étude rétrospective retrouve une incidence de 5 à 10% de TVC dans les cas de maladie de Behçet. Ces TVC intéressant principalement le système veineux profond, le tableau clinique est dominé par l'hypertension intracrânienne (HTIC) (47).

- Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

Souvent lié au LEAD, il peut être, à lui seul, un syndrome primitif associant des thromboses veineuses et artérielles récidivantes, une thrombopénie et des fausses couches. Parmi les Ac antiphospholipides, l'Ac anticardiolipine est le principal facteur de risque de survenue de TVC, il serait présent dans plus de 50% des cas de TVC.

- L'hyperthyroïdie :

Dans la littérature une vingtaine de cas de TVC chez des patients souffrant d'une hyperthyroïdie sont décrits. Dans un article de 2009, est décrite une patiente de 43 ans sans antécédent particulier (sauf migraine) et sous contraception hormonale, présentant des signes cliniques de gravité (crise d'épilepsie généralisée tonico-clonique, détresse respiratoire, fraction d'éjection du ventricule gauche < 30%) nécessitant son admission en urgence en réanimation. L'IRM réalisée retrouve une TVC du SLS et d'une veine corticale droite. Le bilan étiologique retrouve une maladie de Basedow, le reste du bilan de thrombophilie et d'auto-immunité étant négatif. L'hyperthyroïdie, quelle qu'en soit la cause, est donc aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque de TVC et doit être recherchée devant toute survenue d'une telle pathologie (48).

- Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) :

Les personnes souffrant de MICI (rectocolite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn) ont un risque de MTEV multiplié par 2 ou par 3, selon les études par rapport à la population générale (49). Ce risque étant même 16 fois plus important lorsque la maladie est en poussée et que le patient n'est pas hospitalisé (50). Au sein des MICI, les TVC semblent plus fréquentes au cours de la RCH qu'au cours de la maladie de Crohn (51). Des signes évocateurs de MICI doivent donc systématiquement être recherchés lors de la découverte d'une TVC.

- Idiopathiques :

Dans plus de 15 à 20% des cas et malgré un bilan exhaustif, aucune étiologie n'est retrouvée pour les TVC, ce qui justifie donc un suivi rapproché au long cours (52).

Causes non infectieuses	
Locales:	
Traumatismes crâniens	
Tumeurs	Méningiome, métastases, gliomes...
Malformations intracrâniennes	Cavité por encéphalique, kyste arachnoïdien
Malformations vasculaires	Fistule dure-mérienne
Infarctus artériels	
Hémorragie intracérébrale	
Gestes interventionnels	Ponction lombaire, myélographie, injection intrathécale de corticoïdes
Cathétérisme veineux	
Générales:	
Chirurgicales	Toutes interventions
Gynéco-obstétriques	Grossesse et post-partum, Contraception hormonale
Maladies auto-immunes et inflammatoires	LEAD, Maladie de Behçet, Sarcoïdose, Maladie de Crohn, RCH
Cancers viscéraux	
Hémopathies	Leucémie, Maladie de Hodgkin, Drépanocytose, Polyglobulie, Anémie
Thrombophilies et troubles de l'hémostase	Déficit en antithrombine, en protéine C, en protéine S, SAPL...
Médicaments	L-asparginase, androgènes, corticoïdes
Divers	Cardiopathies, Syndrome néphrotique, Déshydratation sévère
Idiopathiques	15 à 20%

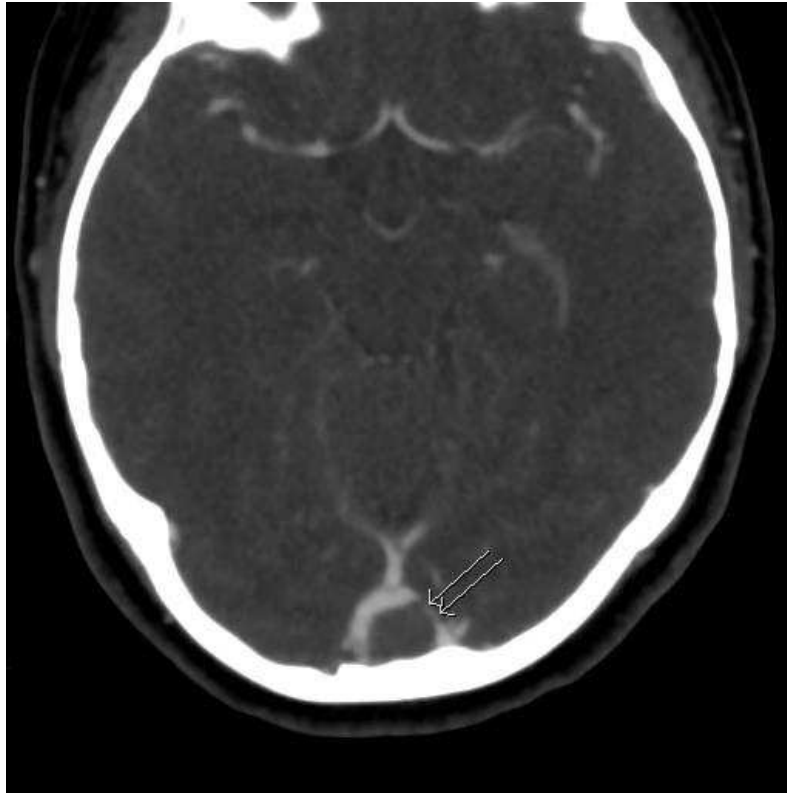
Tableau 2: Causes et facteurs impliqués dans les thromboses veineuses cérébrales

D) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

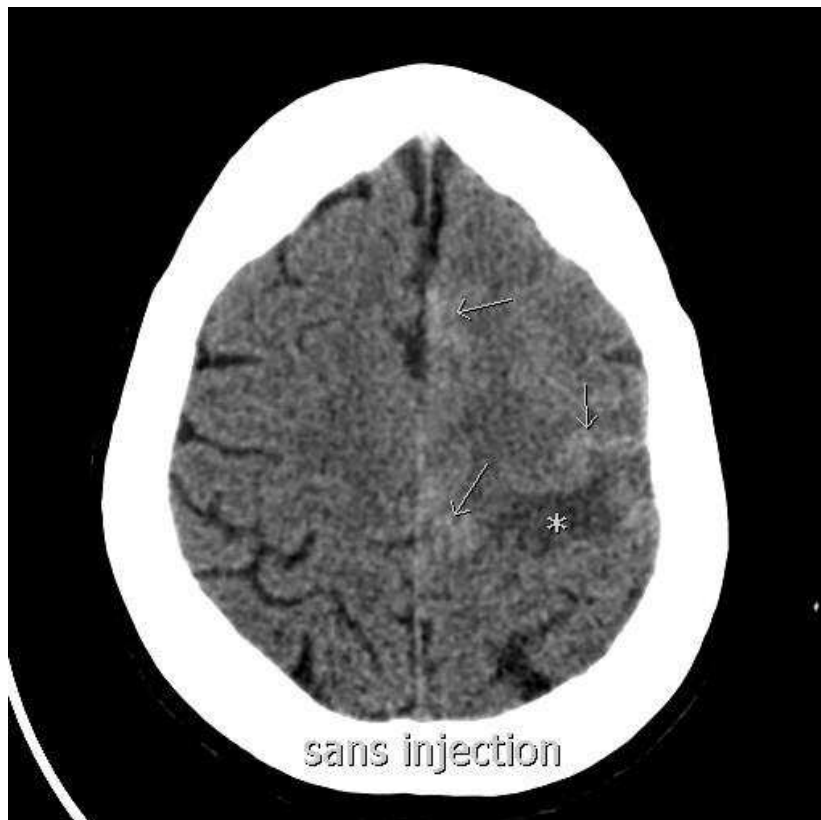
1) Imagerie cérébrale

a) Le scanner

Longtemps considéré comme l'examen de référence et de première intention dans le diagnostic de TVC, le scanner est peu à peu délaissé depuis l'utilisation de l'IRM. Normal dans 25% des cas, il permet cependant de mettre en évidence des signes directs (« signe du delta », « signe de la corde », prise de contraste intense au niveau de la tente du cervelet ou de la faux du cerveau correspondant au développement d'une circulation collatérale de suppléance) ainsi que des signes indirects (œdème cérébral, ramollissement veineux). Les progrès techniques ont permis d'améliorer l'exploration vasculaire avec le scanner hélicoïdal (ou scanner à rotation continue). L'angioscanner hélicoïdal des vaisseaux est une méthode d'analyse vasculaire très fiable, non invasive, rapide et à moindre coût. Le traitement secondaire des informations acquises permet de réaliser des reconstructions en 2D ou 3D. D'un point de vue pratique, le scanner a l'avantage, d'une part, d'être rapidement disponible dans de nombreux centres de santé ou en ville, d'autre part d'être d'interprétation simple réalisable par un jeune médecin interne. Cependant il est important de ne pas oublier qu'un scanner normal n'élimine pas formellement le diagnostic de TVC.



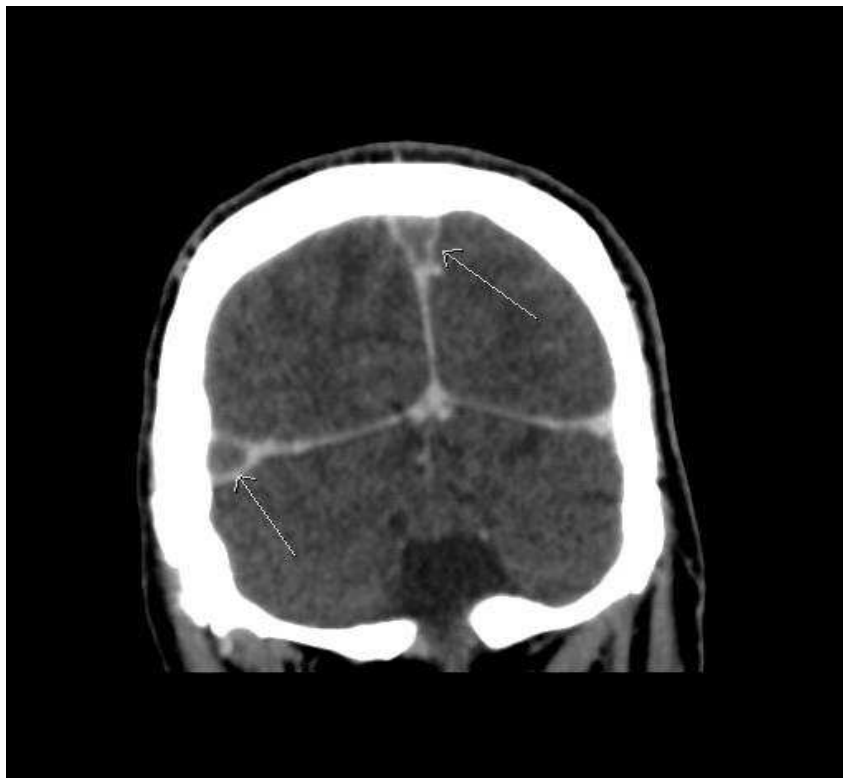
Imagerie 1: Angioscanner cérébral, coupe axiale, signe du delta, TVC du torcular



Imagerie 2: Scanner cérébral sans injection, coupe axiale, RVH avec hémorragie méningée



Imagerie 3: Scanner cérébral sans injection, coupe axiale, RVH bilatérale d'aspect huageux typique d'un RVH en rapport avec une TVC. Effet de masse avec œdème cérébral et disparition des sillons corticaux



Imagerie 4: Angioscanner cérébrale, coupe frontale, signe du delta SLS et SLD

b) L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet de mettre en évidence :

- le thrombus et d'évaluer sa durée d'évolution
- l'infarctus veineux secondaire à l'occlusion et son caractère hémorragique ou non
- l'arrêt du flux localisé au niveau d'un sinus

L'IRM est désormais considérée comme l'examen de référence (53) permettant de porter le diagnostic sans injection de produit de contraste et d'évaluer la bonne recanalisation veineuse au cours du suivi. Les séquences en écho de gradient T2 et T2 étoile permettent de visualiser directement le thrombus et cela même au niveau de veine corticale de petit calibre (54). L'angio-IRM (ARM) permet de réaliser des séquences dynamiques avec lesquelles on peut évaluer le retentissement de la TVC sur le drainage veineux du parenchyme cérébral, dont l'atteinte sera ensuite mise en évidence par les séquences conventionnelles FLAIR et diffusion.

Une étude de 2011 compare plusieurs types de séquences d'IRM :

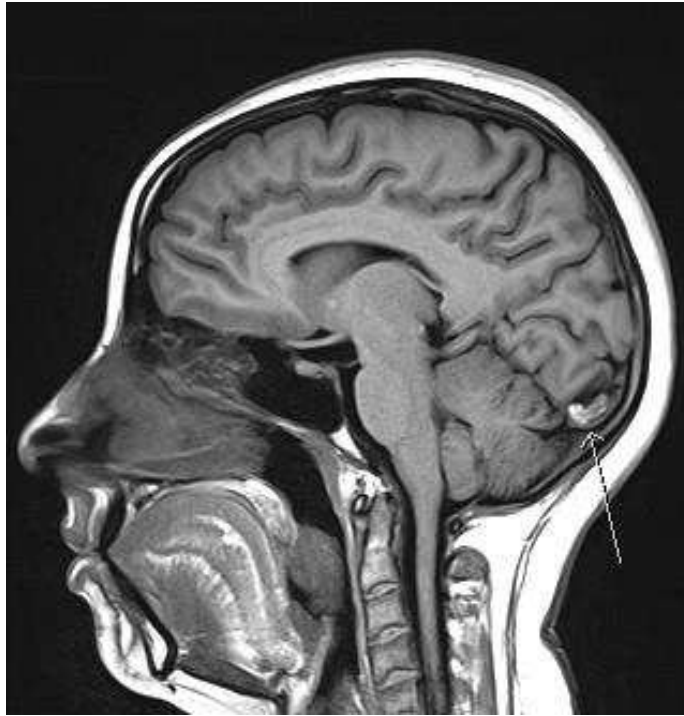
- ✓ séquence 3D « magnetic resonance venography » (MRV) avec injection de produit de contraste
- ✓ séquence 3D « magnetization prepared rapid acquisition of gradient echo » (MP-RAGE) avec injection de produit de contraste.
- ✓ séquence 2D « time of flight » (TOF : temps de vol)

Les 3 séquences donnent des résultats excellents pour la visualisation du thrombus mais la séquence « MRV » est la plus performante pour diagnostiquer un thrombus dans les petites structures vasculaires, suivie de la séquence « MP-RAGE » puis de la séquence « TOF ». La différenciation de la thrombose est aussi mieux visualisée avec la séquence « MRV », puis « MP-RAGE », et enfin la séquence « TOF » (54).

L'IRM permet donc de visualiser directement le thrombus et l'ARM confirme le diagnostic d'occlusion veineuse en montrant l'absence de flux sanguin.

Les limites de l'IRM reposent :

- Dans le diagnostic de thrombose d'un sinus latéral, car il existe de nombreuses asymétries physiologiques (hypoplasie) en particulier au niveau de ces sinus transverses. Le ralentissement du flux qui existe dans ces sinus, peut apparaître en hyper signal en séquence T2 et mimer une thrombose sans qu'il n'y ait vraiment de thrombus.
- Dans la difficulté d'interprétation des images, surtout pour un jeune médecin, non aguerri, et dans la nécessité de réaliser plusieurs séquences différentes pour les analyser et donner un diagnostic car aucune séquence n'est réellement fiable à 100% à elle seule.
- D'un point de vue pratique, sur la difficulté d'accès rapide à cet examen en général.



Imagerie 5: IRM, coupe sagittale, séquence T1 FLAIR EG, TVC du torcular



Imagerie 6: IRM 2D TOF, mauvaise recanalisation du SLD et du sinus sigmoïde droit

c) L'angiographie

Examen peu utilisé mais qui reste utile en cas de doute diagnostique, l'angiographie est d'interprétation difficile et exige une excellente qualité technique. L'occlusion veineuse se manifeste par une lacune ou une absence d'opacification d'un sinus, d'une veine corticale ou d'une veine profonde. L'interruption brutale d'une veine corticale ou une zone avasculaire entourée de veines collatérales dilatées sont des aspects en faveur de la thrombose d'une veine corticale.

2) Bilan biologique

a) A visée diagnostique

Une numération formule sanguine, plaquettes, vitesse de sédimentation et D-dimères sont réalisés en première intention devant toute manifestation thrombotique. Ce premier bilan permet d'orienter vers une cause infectieuse, inflammatoire ou maligne. La négativité des D-dimères est en faveur de l'absence de MTEV récente, alors que leur positivité n'est pas spécifique d'une telle pathologie. Même si les D-dimères sont élevés dans certains cas de TVC, leur négativité ne permet pas d'exclure une thrombose car dans 10% des cas il existe une TVC malgré des D-dimères inférieurs au seuil de positivité (0,5mg/l) (53,55). Le test de dosage des D-dimères le plus utilisé est le test ELISA. Une étude récente incluant tous les patients traités pour TVC entre 1987 et 2010 et dont les D-dimères ont été dosés avant le début de l'anticoagulation a permis de dégager une certaine tendance. Les patients étaient classés en fonction du taux de D-dimères :

- faible (<0,5mg/l)
- intermédiaire (entre 0,6 et 2,0mg/l)
- élevé (>2,0mg/l)

Sur les 71 patients, 9 (13%) avaient des D-dimères faibles. A 6 mois de suivi, les 2 patients décédés avaient eu tous les 2 un dosage de D-dimères > 2mg/l lors du diagnostic. Schématiquement, les D-dimères faibles sont le plus souvent associés aux présentations cliniques de TVC avec des symptômes chroniques (évoluant depuis plus de 14 jours), alors que les D-dimères élevés sont souvent associés aux présentations cliniques aiguës (symptômes évoluant depuis moins de 2 jours) et aux thrombi étendus ou multiples. Cette étude confirme que les D-dimères peuvent être utilisés pour la recherche d'une TVC mais ils ne permettent pas d'exclure de manière formelle une telle pathologie, et ce d'autant plus que les symptômes sont d'apparition subaiguë ou chronique (56).

b) A visée étiologique

Devant toute survenue de MTEV confirmée par l'imagerie, il faut systématiquement rechercher un déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation.

Le dépistage comprend la recherche :

- ❖ d'un déficit en protéine C
- ❖ d'un déficit en protéine S
- ❖ d'un déficit en antithrombine III (AT III)
- ❖ d'une résistance à la protéine C activée
- ❖ d'une mutation Leiden du Facteur II
- ❖ d'une hyperhomocystéinémie
- ❖ d'Ac antiphospholipides
- ❖ d'une augmentation du facteur VIII
- ❖ d'une dysfibrinogénémie.

Le déficit en protéine C, protéine S et AT III est le plus souvent recherché immédiatement avant mise en place du traitement anticoagulant, puis les autres anomalies sont recherchées à distance de l'épisode aigu. Ce bilan doit obligatoirement être réalisé chez tous patients présentant une MTEV avec un âge inférieur à 45 ans et/ou un antécédent familial au 1er degré.

Le bilan génétique est lui pratiqué devant la récurrence d'une MTEV. Chez les parents au 1er degré du patient atteint, l'exploration biologique et génétique sera envisagée en fonction du type d'anomalie retrouvé.

E) TRAITEMENTS

1) Traitement anti-thrombotique

a) Les anticoagulants

➤ Héparine de bas poids moléculaire (HBPM), héparine non fractionnée (HNF) et anti-vitamine K (AVK)

Le traitement des TVC par les anticoagulants a longtemps été controversé jusqu'en 1991 et l'étude prospective randomisée d'Einhaüpl qui, en suivant 20 patients, 10 traités par héparine, 10 traités par placebo, démontre qu'il y a un avantage certain au traitement anticoagulant. Après 3 mois d'étude, 8 patients du groupe héparine n'avaient plus aucune séquelle et il persistait un léger déficit neurologique chez les 2 autres, alors que dans le groupe placebo, seulement 1 patient avait évolué favorablement et avait récupéré son autonomie, alors que 6 autres présentaient des déficits neurologiques importants et 3 étaient décédés.

De plus, une étude rétrospective a été associée, sur la période de 1977 à 1991, incluant 102 patients dont 43 souffraient d'hémorragie cérébrale lors du diagnostic initial. Cette étude visait à étudier la relation entre héparine et hémorragie cérébrale dans les TVC. Elle a montré que l'hémorragie cérébrale, pouvant compliquer une TVC, n'était pas une contre-indication à la mise en place d'un traitement par héparine. En effet la mortalité chez les patients recevant de l'héparine, malgré une hémorragie cérébrale, était plus faible que chez ceux ne recevant pas d'héparine (7).

La durée du traitement est toujours actuellement discutée (8), il est admis qu'il faut une durée de :

- 3 mois si la TVC est secondaire à un facteur de risque transitoire
- 6 à 12 mois si la TVC est idiopathique ou à faible risque de thrombophilie héréditaire
- à vie s'il y a eu 2 ou 3 épisodes de TVC et/ou si la TVC est associée à un risque de thrombophilie héréditaire sévère.

L'une des premières utilisations des anticoagulants date de 1940 lorsque Stansfield, Martin et Sheenan traitent des patientes, ayant développé des TVC durant le post-partum, par héparine (1). Les HBPM sont désormais définitivement recommandées durant la grossesse et le post-partum pour prévenir les MTEV (57). Les HBPM semblent avoir une meilleure efficacité comparées aux HNF (58). Quelle que soit l'héparine un relais précoce par AVK sera réalisé pour une durée de quelques mois avec contrôle biologique des International Normalized Ratio (INR) pour surveiller le bon dosage des AVK (objectif INR entre 2 et 3). Ce traitement peut être contraignant pour le patient qui doit faire attention aux nombreuses interactions qui existent entre les AVK et d'autres médicaments ou certains aliments (chou, laitue, épinard, huile de soja, concombre, tomate...).

➤ **Nouveaux anticoagulant oraux :**

Depuis 5 ans, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont apparus sur le marché. Ils peuvent, comme les autres anticoagulants, être à l'origine de complications hémorragiques parfois graves. Ces nouveaux anticoagulants font, comme tous les nouveaux médicaments, l'objet d'un suivi renforcé de leur sécurité d'emploi en France et en Europe. Les données de sécurité d'emploi des NACO ne mettent pas en évidence de risque hémorragique supérieur à celui des anticoagulants de la génération précédente (AVK).

Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban), Lixiana (endoxaban) et Eliquis (apixaban) sont des NACO dont le mode d'action diffère de celui des AVK. Ils sont autorisés pour prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans l'indication fibrillation auriculaire. Contrairement aux AVK, ces nouveaux anticoagulants ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques, parfois graves.

Dans cette thèse nous nous intéresserons tout particulièrement au Xarelto (Rivaroxaban) qui a l'AMM dans le traitement des thromboses veineuses profondes.

● ***Le Rivaroxaban :***

Le rivaroxaban est un inhibiteur du facteur X activé. Il interrompt les voies extrinsèques et intrinsèques de la cascade de la coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. En revanche, contrairement au dabigatran, le rivaroxaban n'inhibe pas directement la thrombine (facteur II activé) et n'a aucun effet sur les plaquettes. Il ne présente aucune interaction alimentaire et très peu d'interactions médicamenteuses. Il est excrété par le rein sous forme inchangée pour un tiers, les deux tiers restants étant métabolisés par le foie. Il existe 3 dosages différents pour ce médicament : 10, 15 et 20mg.

Les premières études qui ont permis l'utilisation du rivaroxaban ont été réalisées en chirurgie orthopédique dans la prévention des complications thromboemboliques suite à une prothèse de hanche ou de genou. Ces études comparaient le rivaroxaban 10mg versus l'enoxaparine (Lovenox, principale HBPM prescrite en post-opératoire) (59,60). Le rivaroxaban a montré une meilleure efficacité que l'enoxaparine dans la prévention des MTEV dans les suites opératoires d'une prothèse de hanche ou de genou, avec des complications identiques à celles retrouvées avec l'enoxaparine, notamment les hémorragies majeures. D'autres études ont comparé le rivaroxaban et l'enoxaparine dans la prévention des MTEV chez des patients hospitalisés pour une pathologie aiguë quelle qu'elle soit (61). Le rivaroxaban a permis de diminuer le risque de complications thromboemboliques par rapport à l'enoxaparine mais était associé à un risque hémorragique plus important.

L'étude principale concernant le rivaroxaban et la MTEV est l'étude **EINSTEIN** qui compare le rivaroxaban à l'énoxaparine suivi d'AVK dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs (62). Une étude parallèle a été menée durant les 6 à 12 mois suivants, comparant la prise continue de rivaroxaban contre placebo.

Ces 2 études montrent que le rivaroxaban seul à la dose de 15mg 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20mg au long cours est aussi efficace que la prise en charge conventionnelle de la TVP aiguë, avec une tolérance similaire. L'extension de l'étude comparant le rivaroxaban contre placebo montre que le rivaroxaban permet de prévenir 34 récurrences de MTEV dans les 6 à 12 mois suivant un premier épisode, mais on note tout de même plusieurs saignements cliniquement significatifs dont 4 événements majeurs. Il est important de noter aussi qu'il n'y a pas eu nécessité d'ajuster la dose en fonction de l'âge, du sexe, du poids ou de la fonction rénale, et qu'aucune toxicité hépatique n'a été retrouvée. Ces résultats pourraient faciliter la prise en charge ambulatoire des TVP.

D'autre part, une étude récente concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire (EP) révèle la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'association enoxaparine/AVK, dans le traitement initial et à long terme de cette pathologie (63). Le rivaroxaban a donc eu, récemment, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'EP.

Enfin l'étude **ROCKET AF** a montré la non-infériorité du rivaroxaban versus warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire sans pathologie valvulaire. Les effets indésirables ont été identiques dans les 2 groupes, avec notamment moins d'hémorragie fatale et d'AVC hémorragique dans le groupe rivaroxaban. Dans cette étude, il est important de noter, qu'une adaptation des doses a été faite en fonction de la clairance rénale : le dosage était de 20mg si la clairance était normale, alors qu'il était de 15mg pour les personnes ayant une clairance entre 30 et 59ml/mn (64).

Récemment deux études ont été faites cherchant à prouver l'efficacité du rivaroxaban dans le syndrome coronarien aigu. Il apparaît que le rivaroxaban peut être efficace dans une telle pathologie mais le risque d'hémorragie majeure est encore trop important et d'autres études devront être réalisées avant d'envisager son utilisation dans ce syndrome (65,66).

En conclusion, la Haute Autorité de Santé (HAS) retient le rivaroxaban pour les indications suivantes :

- prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire
- traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë chez l'adulte
- prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

Le service médical rendu par le rivaroxaban est important mais n'apporte pas d'amélioration par rapport aux AVK. Les difficultés et contraintes liées à l'utilisation des AVK (contrôle INR, régime alimentaire) expliquent que ces médicaments et leurs suivis ne sont pas optimaux. A titre d'exemple, en France, on estime que 50% des patients ayant une fibrillation auriculaire et relevant d'un traitement anticoagulant ne prennent pas leur AVK. En somme les patients qui seraient le plus susceptibles de bénéficier du rivaroxaban sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle INR n'est pas obtenu sous AVK. Malgré cela beaucoup de médecins restent prudents face au rivaroxaban et aux autres NACO car on ne dispose pas de possibilité de surveillance biologique de l'hémostase en routine et que l'on ne dispose pas non plus d'antidote ce qui pose problème en cas d'hémorragie et dans les situations cliniques où l'effet de l'anticoagulant doit être interrompu rapidement. De plus la pression médiatique actuelle explique sans doute une partie de la réserve manifestée par le corps médical à leur encontre.

b) La thrombolyse

L'héparine est le traitement de première intention mais dans quelques cas un traitement plus agressif comme la thrombolyse est nécessaire (52). De fortes doses de fibrinolytiques (streptokinase ou urokinase), en perfusion périphérique, ou en endovasculaire directement au contact du thrombus peuvent permettre une bonne revascularisation des sinus veineux. Ces techniques sont le plus souvent utilisées lorsqu'il y a une dégradation clinique du patient. Une équipe de Taiwan rapporte le cas récent d'un patient traité avec succès par thrombolyse endovasculaire avec de l'urokinase (67).

Une étude plus importante, incluant 19 patients, a aussi montré, l'intérêt de la thrombolyse chez les patients dont l'évolution n'est pas bonne sous traitement anticoagulant, ainsi que le faible risque d'hémorragie dans les suites d'une telle intervention (68).

La thrombolyse endovasculaire est plus efficace que la thrombolyse avec agents fibrinolytiques injectés en périphérique (69). Parfois la thrombolyse endovasculaire peut être associée à une thrombectomie (« l'angiojet » est un cathéter pour thrombectomie mécanique qui crée un vide pour fragmenter et aspirer le thrombus). Cette association in situ offre une nouvelle possibilité de traitement pour les patients souffrant de TVC (70,71). Récemment une étude rétrospective, réalisée par Viegas, a analysé toutes les données de la littérature concernant la thrombolyse. Vingt-cinq patients ont été inclus dans cette étude. L'urokinase est l'agent de thrombolyse utilisé le plus fréquemment. Sur les 25 patients de la littérature, 88% (22/25) ont retrouvé leur autonomie (Score de Rankin modifié inférieur ou égal à 2), 8% (2/25) sont décédés et 4% (1/25) sont dépendants (Score de Rankin modifié supérieur à 2). Cependant on note une part non négligeable d'événements hémorragiques dont 3 majeurs, à l'origine des 2 décès constatés dans la cohorte (72).

c) Stents veineux

Les stents veineux sont peu utilisés dans le traitement des TVC mais ont prouvé leur efficacité dans l'HTIC idiopathique sévère (73). Cependant, en 2009, une équipe de neurologues et neurochirurgiens Français a publié un article rapportant le traitement endovasculaire chez un patient de 31 ans porteur d'une maladie de Behçet et qui présentait une thrombose de la veine jugulaire responsable d'une HTIC sévère et d'un œdème papillaire. Après un premier traitement par thrombolyse simple, l'état du patient se dégradant, l'équipe de neurochirurgie effectue un traitement incluant la mise en place de 5 stents veineux associée à une thrombolyse et à l'utilisation d'un ballonnet d'angioplastie. Le patient est désormais sous AVK et antiagrégant plaquettaire mais l'évolution est très favorable puisque le patient reste asymptomatique 3 ans après l'intervention (74).

d) Craniectomie et chirurgie décompressive

La craniectomie est utilisée dans le cas d'un œdème important entraînant un risque d'engagement, dans le cas d'une hémorragie cérébrale compliquant la TVC ou encore dans le cas d'un infarctus cérébral important. Deux études récentes font le point sur la craniectomie dans les TVC :

- Une première étude incluant 69 patients dans 22 centres différents a montré qu'une chirurgie décompressive (craniectomie ou évacuation de l'hématome) dans les TVC, entraînait une évolution défavorable dans seulement 12 cas sur 69 (75).

○ Une seconde étude plus récente, réalisée sur 10ans, a inclus 587 patients souffrant de TVC, dont 44 ont été traités par craniectomie décompressive. Seuls 9 patients sur les 44 sont décédés. Un âge inférieur à 40ans et une chirurgie rapide, dans les 12 premières heures, étaient 2 facteurs corrélés à une augmentation de la survie. A 6 mois de suivi, 27 patients sur les 35 survivants avaient un score de Rankin inférieur ou égal à 2 (76). La chirurgie décompressive peut donc être envisagée comme traitement d'une TVC surtout chez les patients ayant des signes de gravité immédiate ou se dégradant rapidement malgré le traitement par héparine.

2) Traitement symptomatique

Les deux principaux symptômes à traiter pour soulager le patient sont, le plus souvent :

✓ L'HTIC : surtout si elle est sévère ou entraîne un risque d'engagement, le plus souvent en lien avec un œdème ou une hémorragie cérébrale compliquant la TVC. Les antalgiques simples de palier 1, 2 ou 3 sont utilisés. Une soustraction de liquide céphalo-rachidien peut être effectuée soit par une PL évacuatrice, si tout risque d'engagement a été écarté, ou par la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale. Les infarctissements très œdémateux peuvent être traités par agent osmotique (Mannitol).

✓ Les crises d'épilepsie : un traitement par benzodiazépines doit être instauré si le patient présente une crise d'épilepsie. L'instauration du traitement préventif ou après la première crise reste encore discuté selon les auteurs mais le traitement, s'il est instauré, doit être maintenu pendant un an minimum (7).

3) Traitement étiologique

Une cause infectieuse (méningites, empyème sous-dural, sinusites, endocardite) devra être traitée le plus précocement possible avec instauration d'emblée d'une association d'au moins deux antibiotiques à large spectre avant d'adapter l'antibiothérapie selon le germe en cause. En cas d'anomalie génétique, le traitement reposera sur les anticoagulants dont la durée sera discutée au cas par cas. Le traitement d'une déshydratation, d'une hypoperfusion ou encore d'une insuffisance cardiaque sévère, pouvant être le facteur déclenchant de la TVC, doit être instauré en urgence. Les autres traitements (chirurgie d'une tumeur, correction d'une anémie, corticoïdes pour maladie inflammatoires) pourront être instaurés durant l'hospitalisation du patient. Si le facteur étiologique retenu est la grossesse ou le post-partum, la patiente devra bénéficier lors de la prochaine grossesse et pendant les 6 à 10 premières semaines du post-partum d'un traitement préventif par HBPM et bas de contention durant la grossesse (13).

PARTIE III : EPIDEMIOLOGIE

A) INCIDENCE DES TVC

L'incidence annuelle des TVC est estimée à 0,3-0,5 cas pour 100 000 habitants (3,77) Les TVC représentent une infime partie des AVC (environs 0,5%) mais restent une cause non négligeable de décès et de dépendance.

L'incidence des TVC initialement évaluée, uniquement, à partir de séries autopsiques était extrêmement faible mais depuis l'amélioration des techniques diagnostiques telles que l'IRM, nous réalisons que cette pathologie n'est pas rare et peut avoir des conséquences très graves susceptibles d'engager le pronostic vital du patient.

La plupart des publications anciennes ne rapportait que des cas isolés ou de courtes séries et l'on pensait que la répartition homme/femme était homogène avec un sex ratio proche de 1. Mise à part l'étude de Bousser (77) qui trouvaient un sex ratio favorable à la gente masculine, toutes les études récentes retrouvent une prédominance féminine pour cette pathologie avec un sex ratio d'environ 2,5 (1). Ces mêmes études retrouvent une incidence des TVC nettement supérieure à ce que l'on pensait. L'étude hollandaise réalisée entre Janvier 2008 et Décembre 2010 et regroupant 19 hôpitaux, retrouve une incidence de 1,32 pour 100 000 habitants par an (3). De plus elle montre un risque plus important chez les femmes que chez les hommes de développer une TVC et ce d'autant plus chez les femmes entre 31 et 50ans. A titre de comparaison cette incidence est comparable à celle retrouvée pour les méningites bactériennes. Une étude Iranienne retrouve une même tendance avec une incidence proche de 1,23 pour 100 000 habitants par an (78).

D'autre part, l'incidence des TVC chez les enfants, estimée à 0,67 pour 100 000 par an par « The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry », que l'on pensait donc supérieure à celle des adultes semble finalement être deux fois moins importante (79).

Enfin les hommes sont atteints à n'importe quel âge, alors que 61% des cas de TVC chez les femmes surviennent entre 20 et 35ans, coïncidant avec la période de fertilité et d'utilisation de contraception hormonale (1).

Sur le plan régional, les seules données récentes retrouvées concernant les thrombophlébites sur l'île de La Réunion proviennent d'une thèse soutenue par le Docteur Karine Maudet en 2002 (2) qui avait réalisé une étude rétrospective sur 76 cas de TVC colligés entre 1995 et 2001.

Les principaux résultats de cette analyse révélaient :

- une incidence des TVC beaucoup plus élevée à La Réunion qu'en métropole, avec près de 5 TCV pour 100 000 habitants par an.
- un sex ratio femme/homme de 2/1 et atteignant même 6/1 dans la tranche d'âge 20-29 ans.
- une augmentation des cas pendant la saison chaude (Décembre à Mars) vraisemblablement en lien avec une action pro-thrombogène (déshydratation).

- des résultats différents des données de la littérature européenne et nord-américaine concernant la recherche de thrombophilie :
- déficit en antithrombine, protéine C et S dans près de 40% des cas alors qu'il est de 5 à 10% dans la littérature.
- une résistance à la protéine C activée de 11% alors qu'elle est de 20 à 60% en France métropolitaine (la mutation du facteur V Leiden n'apparaît donc pas comme une anomalie fréquente dans cette population insulaire).

B) DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC DES TVC

Le diagnostic et la prise en charge des TVC ont été améliorés par les progrès techniques de la neuroradiologie. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'un infarctus hémorragique ou le signe du delta. Le pronostic des TVC corticales est généralement meilleur que celui des TVC profondes. Une étude réalisée entre 1998 et 2001 (4), **International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)** et dont les résultats ont été publiés en 2002, permet de faire le point sur l'évolution des TVC. Elle a inclus 624 patients, adultes, de 89 centres différents, dans 21 pays.

Les facteurs d'une évolution péjorative sont :

- sexe masculin
- âge > 37 ans
- coma initial
- trouble de l'état mental
- hémorragie cérébrale à l'admission
- TVC dans le territoire veineux profond
- infection du système nerveux central
- cancer

Dans cette même étude, seulement 12,5% des patients n'ont pas eu de facteur de risque identifié après réalisation de bilan étiologique complet. La dépendance était évaluée par le score de Rankin. Seuls 13,4% des patients sont décédés ou dépendants à la fin du suivi (score de Rankin > 2). Les complications les plus fréquemment retrouvées sont des crises d'épilepsies (10%) et des récidives de MTEV (4%). L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 39 ans.

En 2004 une étude reprend les données de l'ISCVT et analyse les causes de décès dans les 30 premiers jours après le début des symptômes (5). Il y a eu 27 décès (4,3%) à la phase aiguë et 21 (3,4%) dans les 30 premiers jours. Les principales causes de décès étaient les hernies transtentorielles liées à un effet de masse unilatéral (10 patients) et les œdèmes diffus avec multiples lésions parenchymateuses (10 patients). D'autres causes moins fréquentes ont été retrouvées comme : un coma initial, une TVC profonde, une hémorragie cérébrale ou une lésion de la fosse postérieure.

Une étude de 2010 s'est aussi servie des résultats de l'ISCVT pour rechercher les récurrences de TVC ou d'autres MTEV (80). Le taux d'événements thromboemboliques veineux après une TVC était de 4,1% par an. Sur les 624 patients inclus, 36 (5,8%) ont présenté au moins un nouvel épisode thromboembolique veineux dont la plupart sont survenus dans la première année post-TVC. 14 patients ont fait un nouvel épisode de TVC dont 9 dans la première année. Un épisode d'EP est décrit dans cette étude ainsi que des TVP des membres inférieurs faisant suite à des TVC. Les principaux facteurs de risque retrouvés étaient le sexe masculin et la thrombocytémie.

Une étude rétrospective multicentrique publiée en 2012, a inclus 706 patients souffrant d'un premier épisode de TVC et a analysé leur évolution pendant les 40 mois suivants (81) :

- 20 (2,8%) patients sont décédés
- 89,1% des patients ont présenté une évolution favorable avec un score de Rankin modifié strictement inférieur à 2
- 3,8% des patients ont gardé de lourdes séquelles avec un score de Rankin modifié supérieur ou égal à 2
- 31 (4,4%) patients ont présenté un nouvel épisode de TVC
- 46 (6,5%) patients ont présenté un autre épisode de MTEV autre que TVC

Cette étude montre donc que sur le long terme, la récurrence ou la survenue d'une nouvelle MTEV semble faible chez les patients qui survivent à la phase aiguë d'une TVC.

Une étude récente publiée en 2013 a aussi évalué le pronostic et l'évolution des patients ayant présenté une TVC (6). Cette étude a inclus 11 400 patients entre 2001 et 2008, les principales conclusions sont :

- une mortalité de :
 - ✓ 1,5% chez les patients de 15 à 49 ans
 - ✓ 2,8% chez les patients de 50 à 64 ans
 - ✓ 6,1% chez les plus de 65 ans

- la principale cause de TVC était la grossesse et le post-partum (24,6%) mais on note une faible mortalité chez ces patientes-là.
- les hommes et les personnes d'origine asiatique et des îles du pacifique sont associés à une faible mortalité.
- la comorbidité le plus souvent associée à une augmentation de la mortalité est le sepsis.

Il est important de remarquer la contradiction qui existe concernant le sexe masculin qui est, selon cette étude, associée à une faible mortalité, alors que les résultats de « International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) » rapportaient une évolution péjorative chez cette population-là.

**PARTIE IV : ETUDE DE 100 PATIENTS
ATTEINTS DE TVC AU CHU-SUD REUNION**

A) METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Cette thèse présente une étude rétrospective portant sur 100 patients ayant présenté une TVC, entre Décembre 2007 et Juillet 2013, pris en charge au CHU-Sud Réunion.

Deux études réunionnaises ont déjà été réalisées sur le même sujet :

- Une première étude rétrospective portant sur 20 cas de TVC à l'île de la Réunion de 1992 à 1995 a fait l'objet d'une thèse en 1996 par P. Etchar (†).
- Une seconde étude rétrospective, ayant aussi fait l'objet d'une thèse soutenue par K. Maudet en 2002, relatait l'évolution de 76 cas de TVC sur l'île de la Réunion entre 1995 et 2001.

Notre étude, portant sur une période de près de 6 ans, représente donc la plus grande série jamais réalisé à la Réunion concernant les TVC.

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir plus de 15 ans, et avoir un diagnostic de TVC confirmé par imagerie (angioscanner ou IRM). Nous avons inclus l'ensemble des patients pris en charge au CHU-Sud Réunion quel que soit le service d'admission ou de prise en charge (Réanimation neurologique, Unité Neuro-Vasculaire, Service d'hospitalisation de Neurologie) et quel que soit leur origine (réunionnais, mahorais, malgache). Nous avons exclu de l'étude les patients de moins de 15 ans car la pathologie thromboembolique des jeunes enfants reste une entité à part tant sur le plan des traitements que des étiologies.

Au total 133 dossiers ont été répertoriés par codage par le DIM (Département d'Information Médicale). Après analyse de l'ensemble des cas, seuls 100 dossiers étaient exploitables et conformes à la méthodologie adoptée. Les motifs d'exclusion de 33 dossiers se répartissent ainsi :

- erreur diagnostic : 16 dossiers
- enfant de moins de 15 ans : 6 dossiers
- perdue de vue : 8 dossiers
- diagnostic de TVC peu clair : 3

Notre thèse va consister en l'analyse des TVC selon :

- l'âge, le sexe et l'origine de la population
- les antécédents personnels et les facteurs de risques
- les antécédents familiaux de MTEV
- la période de grossesse ou du post-partum

- le mode de survenue et la symptomatologie initiale
- l'imagerie initiale et finale
- l'étiologie retenue (contraception orale, anomalie génétique, traumatisme crânien...)
- le traitement reçu (HBPM/AVK, HNF, HBPM/rivaroxaban, craniectomie)
- l'évolution clinique des patients évaluée par le score de Rankin modifié.

Les résultats de cette thèse seront confrontés aux résultats de la littérature et aux résultats obtenus par le Dr Maudet (2).

B) RESULTATS

a) Répartition par sexe

L'étude porte sur des patients des deux sexes. On note une surreprésentation féminine. En effet notre étude comprend 65 femmes pour 35 hommes, soit un sex ratio (Effectif de femmes/ Effectif d'hommes) légèrement supérieur à 1,8.

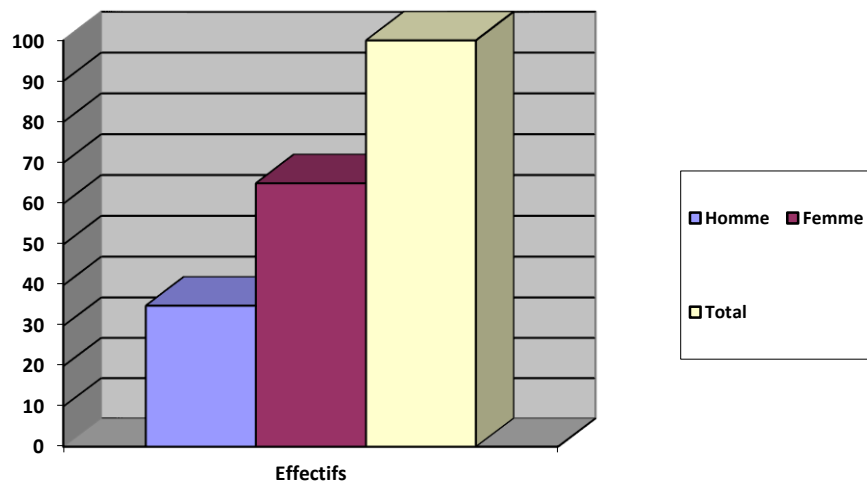


Figure 4: Répartition par sexe de la population étudiée

b) Répartition par âge

Dans notre étude nous avons exclu les patients de moins de 15 ans. L'étendue de la distribution par âge est cependant importante puisque la population étudiée a entre 15 et 82 ans. En moyenne, les patients sont âgés de 41,8 ans. La distribution par âge est fortement dissymétrique selon les sexes. En effet la majeure population des hommes se situe entre 40 et 59 ans avec une population totale de 22 sur les 35 hommes étudiés (62,9%), alors que chez les femmes la tranche d'âge la plus atteinte est celle de 15 à 29 ans, suivie de celle des 40-49 ans, qui représente respectivement, 40% et 23,1% des cas féminins. L'effectif des femmes dans la tranche d'âge 30-39 ans ne représente que 9 cas sur 65, soit 13,8% des patientes étudiées. La population de plus de 60 ans représente 14% de l'effectif total, avec 5 hommes et 9 femmes souffrant de TVC.

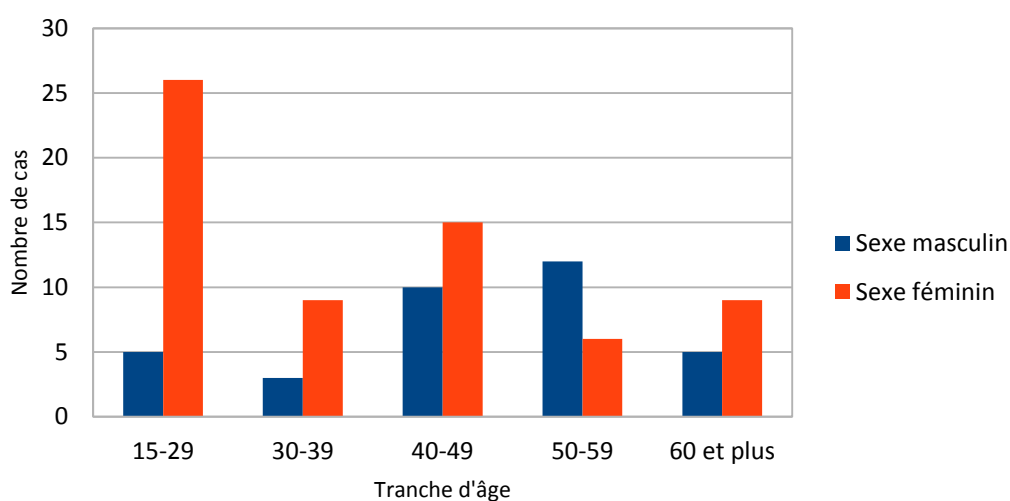


Figure 5: Répartition par sexe et tranche d'âge

En ce qui concerne le sex ratio on note qu'il est majoritairement en faveur des femmes, sauf dans la tranche d'âge 50-59 ans où le sex ratio s'inverse pour être égal à 0,5. Il est maximum entre 15 et 29 ans, âge pour lequel on dénombre 5,2 fois plus de femmes atteintes d'une TVC que d'hommes.

Tranche d'âge	Sexe masculin	Sexe féminin	Sex Ratio
15-29	5	26	5,2
30-39	3	9	3
40-49	10	15	1,5
50-59	12	6	0,5
60 et plus	5	9	1,8
Total	35	65	1,86

Tableau 3: Sex Ratio en fonction des tranches d'âge

c) **Répartition par origine**

L'île de La Réunion joue un rôle central au niveau médical dans l'océan indien. Notre étude retrouve donc des patients de diverses origines. La plupart sont Réunionnais (90% des cas) mais on dénombre aussi 8% de patients Mahorais (habitants de Mayotte) ainsi que 2% de patients Malgaches (habitants de Madagascar). Les TVC d'origines infectieuses de notre série sont en majorité survenues chez des patients originaires de Mayotte.

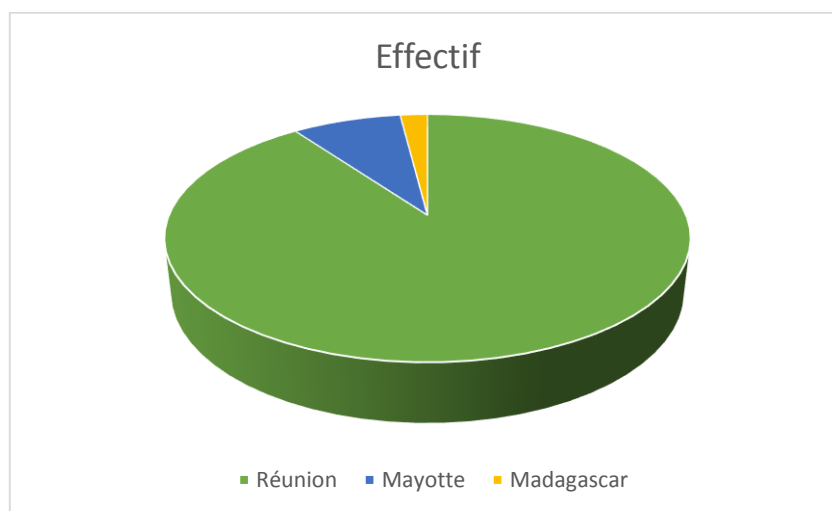


Figure 6: Répartition selon l'origine

d) **Répartition en fonction des antécédents personnels et des facteurs de risques**

○ **Antécédents personnels**

Les principaux ATCD personnels retrouvés sont :

- Hypertension artérielle (HTA) dans 9% des cas
- Migraine dans 10% des cas
- Epilepsie dans 4% des cas
- MICI dans 2% des cas
- Diabète dans 11% des cas
- Obésité dans 10% des cas
- Dyslipidémie dans 3% des cas
- Tumeurs dans 6% des cas
- Autres dans 6% des cas

Une constatation évidente, les patients ne présentent pas beaucoup d'antécédent, ceci s'explique par le fait que les patients atteints de TVC sont le plus souvent jeunes et sans problème de santé majeur. L'obésité et le diabète, qui sont un problème de santé publique important à la Réunion, sont tout de même retrouvés dans plus de 10% des cas pour chacun, correspondant à leur prévalence dans la population de référence. Sur le plan des tumeurs, on retrouve 2 tumeurs du sein, 2 tumeurs pulmonaires, une tumeur cérébrale et une tumeur du colon. On note des antécédents de migraine important avec 10% des patients souffrant de cette pathologie.

Sur le plan des autres ATCD non détaillés ci-dessus on note des problèmes cardiaques (ACFA, valve mitrale), des maladies inflammatoires (maladie de Horton, polyarthrite rhumatoïde) pouvant être à elles seules un facteur de risque. Enfin on retrouve une malformation artério-veineuse cérébrale découverte lors du diagnostic de TVC pouvant aussi être un facteur de risque indépendant. Le dernier antécédent retrouvé est une anémie ferriprive mal supplémentée avec un taux d'hémoglobine à 7g/dl au moment du diagnostic de TVC.

○ **Facteurs de risques vasculaires**

Mis à part les facteurs de risque déjà traités antérieurement (HTA, diabète, dyslipidémie) nous nous intéressons dans ce chapitre à la prise d'une contraception hormonale et au tabagisme.

▪ ***Contraception hormonale***

Dans notre série, 43% des femmes prennent une contraception hormonale. La majeure partie des femmes déclarant prendre une contraception hormonale se trouve dans la tranche d'âge 15-29 ans, avec 17 patientes (61%) sur les 28 retrouvées dans la série. Ceci est représentatif de la population réunionnaise, car 43% des femmes déclarent prendre une contraception hormonale selon l'Observatoire Régional de Santé.

▪ ***Tabagisme***

Notre étude retrouve 12 patients tabagiques. Seulement 3 hommes déclarent fumer contre 9 femmes. 5 femmes déclarant fumer ont entre 15 et 29 ans, soit plus de 55% des femmes tabagiques de notre étude.

▪ ***Contraception hormonale et tabagisme***

Dans notre étude, 9 patientes cumulent les 2 facteurs de risque, soit 13,8% des femmes de l'étude. La majorité d'entre elles (5/9) ont entre 15 et 29 ans.

○ **Antécédents personnels et familiaux de MTEV**

Pour les ATCD personnels de MTEV, on retrouve 11% de nos patients déclarant avoir déjà présenté une telle pathologie. La répartition se fait de la manière suivante :

- 6 TVP des membres inférieurs, dont 1 post-chirurgicale et 1 post-voyage aérien. A noter une patiente ayant présenté 2 TVP des membres inférieurs.
- 4 TVC
- 1 EP

En ce qui concerne les antécédents de MTEV familiaux, nous n'avons pas retrouvé de données dans les dossiers pour 9 patients. Sur les 91 patients restants, 4 seulement présentaient des antécédents familiaux de MTEV, ceux-ci concernaient les parents au premier degré (père, mère, sœur).

e) Mode de survenue et symptômes cliniques

○ **Mode de survenue**

Dans notre étude nous avons considéré 3 modes de survenue :

- Aigu (TVC mise en évidence moins de 48 heures après le début des signes cliniques)
- Sub aigu (TVC mise en évidence entre 48h et 30 jours après le début des signes cliniques)
- Chronique (TVC mise en évidence au-delà de 30 jours après le début des signes cliniques)

Les résultats obtenus retrouvent une prédominance d'installation sur un mode aigu : 69% des cas. Les modes de survenue sub-aigu et chronique concernent quant à eux, respectivement 22 et 9% des cas. Dans la littérature les chiffres retrouvés ne sont pas identiques avec 28% de survenue aiguë, 42% de survenue sub-aiguë et 30% de chronique (1).

Une analyse des D-dimères en fonction du mode de survenue a été réalisée, retrouvant :

- survenue aiguë : D-dimères positifs chez 33 patients, négatifs chez 3 patients
- survenue sub-aiguë : D-dimères positifs chez 12 patients, négatifs chez 1 patient
- survenue chronique : D-dimères positifs chez 5 patients, négatifs chez 1 patient

○ **Symptômes**

L'expression clinique des TVC est polymorphe. Nous avons classé les symptômes en 4 catégories :

- ✓ Céphalées
- ✓ Signe focal (aphasie, déficit sensitif ou moteur d'un ou plusieurs membres)
- ✓ Crises d'épilepsies généralisées d'emblée
- ✓ Trouble de conscience (coma, confusion, Glasgow < 8)

Le début des symptômes était marqué par l'apparition de céphalées dans 81% des cas de notre étude, très souvent associées à des vomissements, et à un œdème papillaire, témoignant d'une HTIC. A noter que les TVC faisant suite à un TC se présentent souvent par des céphalées survenant de manière brutale.

Les signes focaux représentent 75% des cas dans la littérature. Dans notre étude, nous retrouvons 55% de patients ayant présenté des signes focaux qui se répartissent de la manière suivante :

- Déficit d'un hémicorps : 25 patients
- Trouble du langage (aphasie, dysarthrie) : 25 patients
- Trouble visuel : 3 patients
- Autres : 2 patients (hémiparésie, paresthésie du membre supérieur droit)

Les crises d'épilepsies généralisées étaient le signe d'appel clinique chez 10 patients de notre cohorte.

Des troubles de la conscience ont été retrouvés chez 8 patients de notre étude, 3 cas faisaient suite à un TC grave, 1 cas s'est présenté avec une confusion devant laquelle a été évoquée une pathologie psychiatrique avant le diagnostic de TVC fait par l'imagerie, les autres cas présentaient des scores de Glasgow inférieurs à 8. Comparativement, les données de la littérature retrouvent des troubles de conscience, selon les séries, chez 30% des cas (Bousser), 56% des cas (Einhaupl), 13,9% des cas (Ferro dans l'ISTVC).

Tableau 4: Fréquence des principaux signes cliniques

Signes cliniques	Ameri et Bousser	Einhaupl et al	Ferro et al	CHU Sud Réunion
Céphalées	75%	91%	88,10%	81%
Signes focaux	52%	66%	not available	55%
Troubles de conscience	30%	56%	13,90%	8%

f) **Imagerie initiale et finale**

Le diagnostic de TVC a été fait, dans la totalité des cas de notre étude, par un angioscanner réalisé en urgence ou devant la persistance des céphalées ou des signes focaux. Nous allons, à l'aide de diagrammes retranscrire, d'une part l'imagerie initiale en distinguant, infarctus veineux simple, ramollissement veineux hémorragique (RVH) non symptomatique et ramollissement veineux hémorragique symptomatique, d'autre part les principaux sinus atteints et leurs fréquences. Enfin nous évaluerons l'imagerie finale, c'est-à-dire l'imagerie réalisée à la fin du traitement anticoagulant reçu par le patient (3, 6 ou 9 mois) afin d'évaluer la recanalisation complète ou non du réseau veineux.

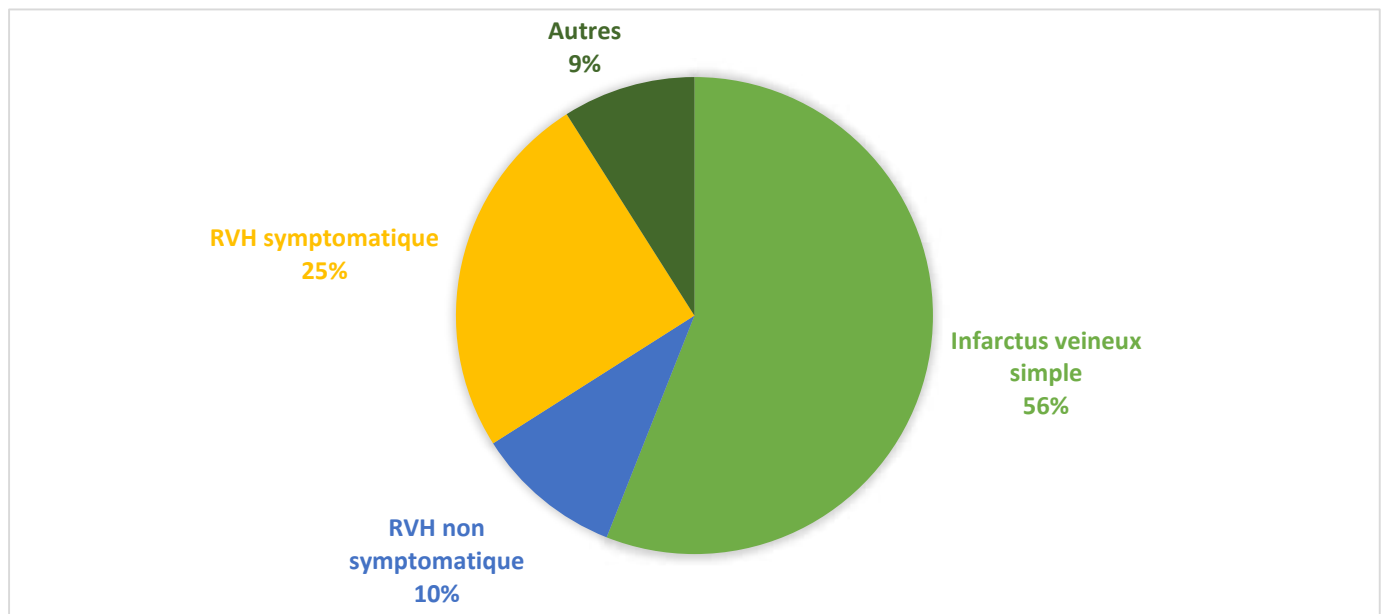


Figure 7: Répartition des effectifs selon l'imagerie initiale

L'ensemble du réseau veineux superficiel et profond peut être atteint par la pathologie thrombotique. Nous retrouvons dans notre série seulement 3% d'atteinte du réseau veineux profond. L'atteinte la plus souvent retrouvée est celle du SLS avec 55% des cas, suivi par le SLG (31%) et le SLD (30%). Les atteintes étendues ne sont pas rares et sont souvent à l'origine de signes cliniques sévères. Au niveau du réseau veineux profond les 3 cas retrouvés concernent l'ampoule de Galien. Une thrombose de la veine ophtalmique droite est retrouvée dans un cas de notre étude, faisant suite à une cellulite périorbitaire.

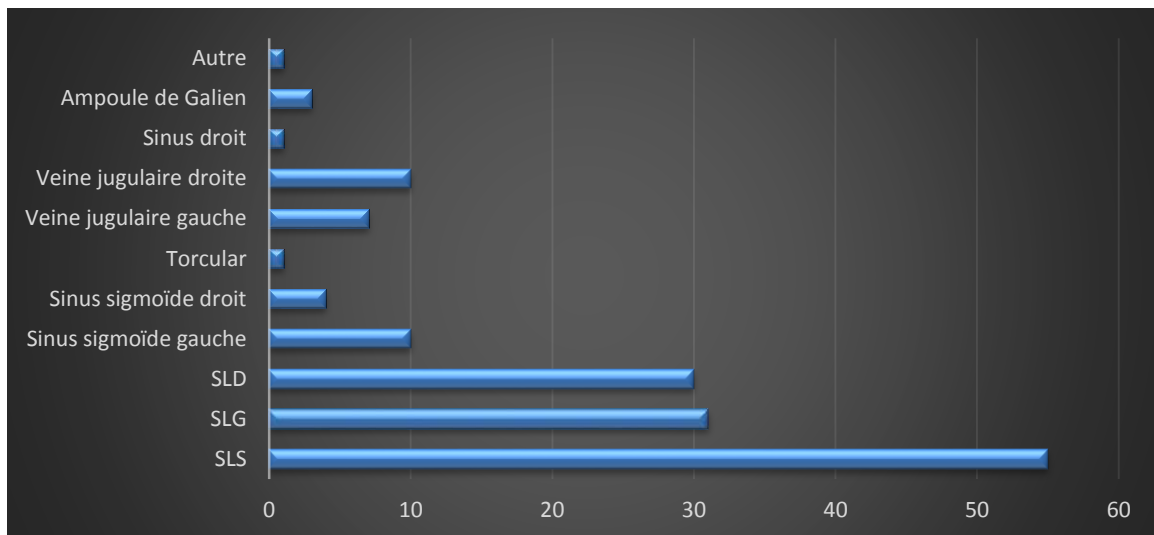


Figure 8: Répartition des sinus et veines thrombosés

Sur le plan de l'imagerie finale, 17 cas sont manquants dans notre étude, soit parce que les patients sont décédés, soit parce que le suivi n'a pu être assuré de manière correcte jusqu'au terme du traitement. C'est le cas de certains patients malgaches et mahorais qui sont repartis chez eux avant la fin de leur traitement. L'imagerie finale peut parfois montrer une recanalisation partielle mais le traitement est avant tout arrêté ou poursuivi après examen clinique du patient et selon les résultats obtenus au bilan de thrombophilie.

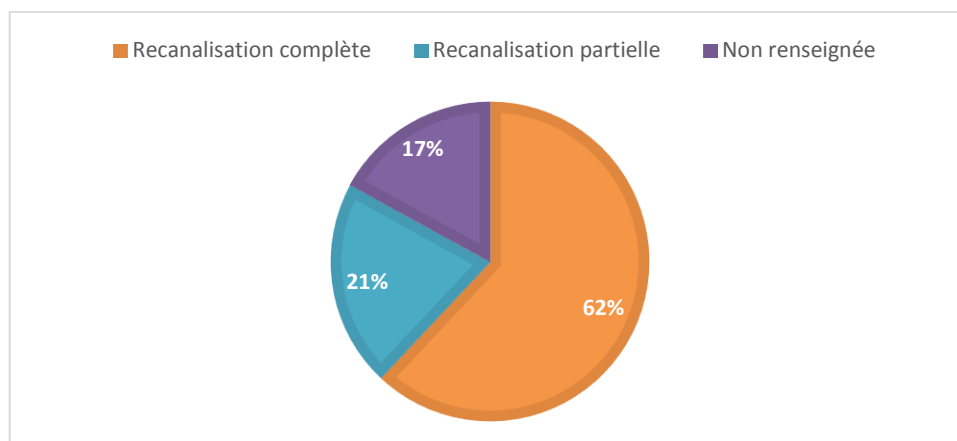
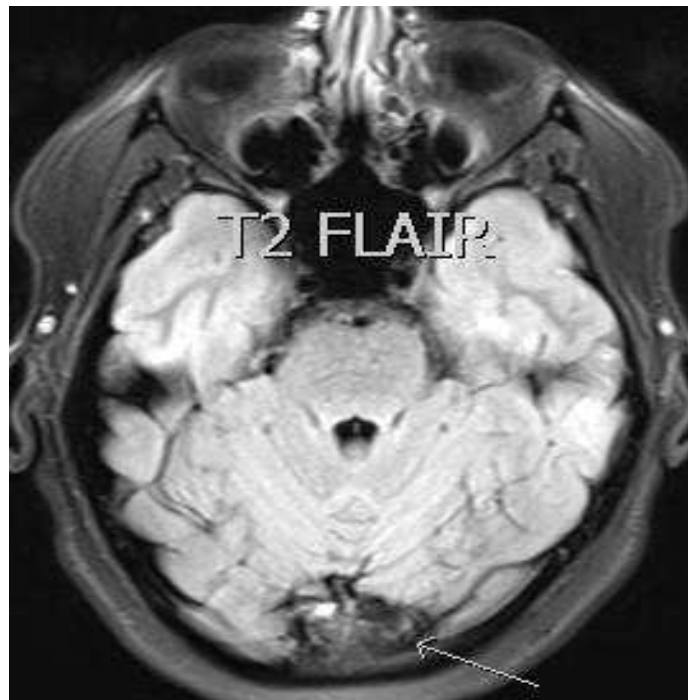
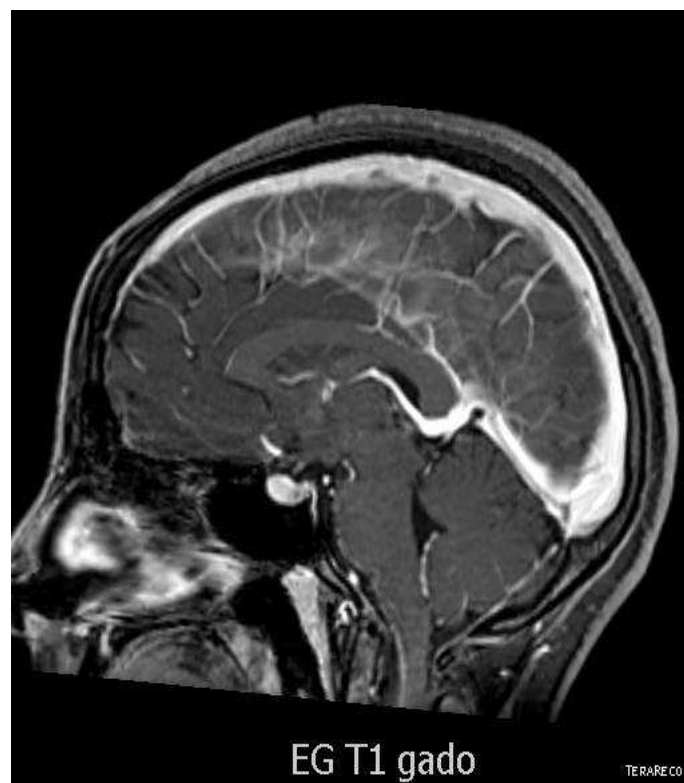


Figure 9: Evaluation de la recanalisation veineuse après traitement



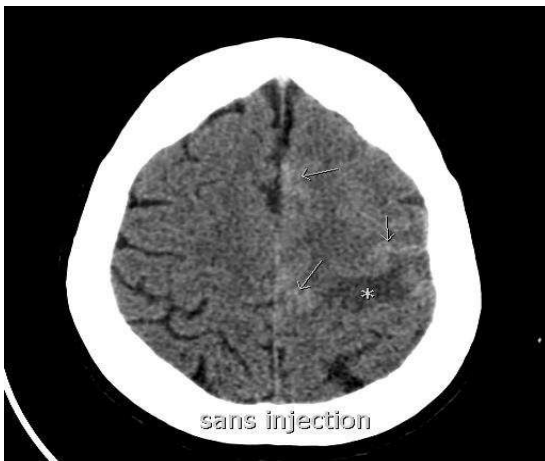
Imagerie 7: IRM cérébrale initiale, coupe axiale, séquence T2 FLAIR



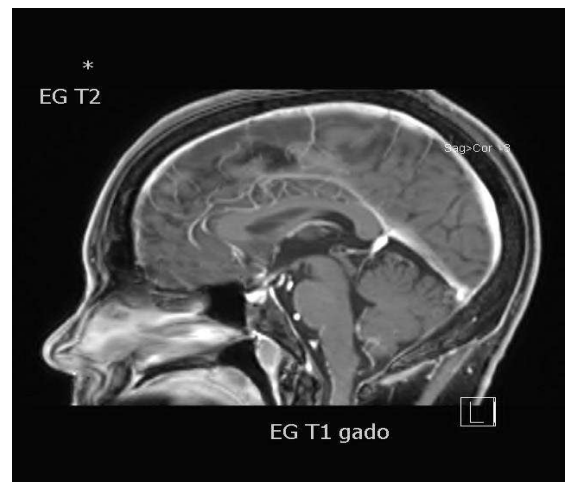
Imagerie 8: IRM finale, coupe sagittale, séquence T1 après injection de gadolinium:

Réhaussement du SLS témoignant de la recanalisation complète du sinus

Imagerie par résonance magnétique initiale et finale chez une jeune patiente traitée par HBPM puis Rivaroxaban pour une TVC du torcular pendant 3 mois.



Imagerie 9: Scanner cérébral initial, coupe axiale, sans injection: RVH et hémorragie méningée



*Imagerie 10: IRM finale, coupe sagittale, séquence T1 après injection de gadolinium:
Réhaussement veineux témoignant d'une recanalisation complète du SLS*



Imagerie 11: IRM cérébrale finale, coupe axiale, séquence T2 écho de gradient:

Séquelle de l'hémorragie méningée à la jonction fronto-pariétale gauche

Imagerie initiale (TDM cérébrale) et finale (IRM cérébrale) chez une patiente ayant présenté une TVC du SLS compliquée d'un RVH et d'une hémorragie méningée, traitée par HBPM puis AVK pendant 9 mois.

g) Etiologies

○ Thromboses veineuses cérébrales infectieuses

Dans le cadre du bilan étiologique, des prélèvements sanguins et des examens radiologiques ont été pratiqués à la recherche d'infections. L'infection était même parfois visualisée directement au niveau du scanner initial (abcès, cellulite...). Dans notre étude, 7 patients présentaient une infection, 3 patients réunionnais et 4 patients mahorais. Les causes infectieuses locales sont responsables de l'ensemble de ces TVC (abcès intracrânien, cellulite faciale, empyème sous-dural, méningite purulente, mastoïdites, sinusites). En effet, on ne retrouve pas d'infection générale à l'origine de TVC dans notre série. Une de nos patientes, d'origine mahoraise, était suivie pour une simple rhinopharyngite, qui s'est compliquée d'une sinusite grave à l'origine de la TVC.

○ Thromboses veineuses cérébrales non infectieuses

✓ Anomalie congénitale de l'hémostase

Dans les études récentes, une dysfibrinogénémie, une augmentation des facteurs VIII et IX ainsi qu'une mutation du MTHFR, à l'origine d'une hyperhomocystéinémie, sont recherchés. Au CHU-Sud Réunion, la recherche d'une augmentation du Facteur VIII a été faite chez 81 patients sur les 100 inclus dans la cohorte. Cependant, la dysfibrinogénémie et l'augmentation du facteur IX n'ont pas été dosées, nous ne possédons donc aucune donnée concernant ces troubles de l'hémostase chez les patients réunionnais. Pour chacune de ces anomalies certains patients n'ont pas été prélevés (le facteur déclenchant de la thrombose étant évident), ou alors sont décédés avant la réalisation du dosage.

Nous allons donc exprimer les résultats obtenus en pourcentage pour chacun de ces dosages.

- Une hyperhomocystéinémie est retenue dans 8,3% des cas
- Un déficit en AT III est retenu dans 1,3% des cas
- Un déficit en protéine C et protéine S est retenu, pour chacun, dans 1,3% des cas
- Une Résistance à la Protéine C activée est retenue dans 1% des cas
- Une mutation du MTHFR est retenue dans 1,1% des cas

- Un syndrome des antiphospholipides est retenu chez 2,5% des cas (à noter un cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, avec Ac anticardiolipines, antiphospholipides et anticoagulants circulants, ayant entraîné le décès d'un jeune homme de 21 ans d'origine mahoraise).
- Une augmentation du facteur VIII est retenue dans 3,7% des cas prélevés
- Une hyperviscosité est retenue dans 2,5% des cas, ayant permis de faire le diagnostic de Maladie de Vaquez chez les 2 patients retenus.
- Aucune mutation du facteur II n'est retrouvée dans notre série
- Pour information, même s'il ne s'agit pas d'une étude adéquate de la dysfibrinogénémie, nous notons un dosage quantitatif initial de la fibrinogénémie augmenté dans 38,8% des cas
- De même, le dosage des D-dimères, réalisé chez 55% des patients de notre série, retrouve des D-dimères positifs (supérieur à 500µg/l) dans 90,9% des cas.

❖ Croisement des données avec les antécédents personnels et familiaux de MTEV :

Dans notre série, 11 patients ont déclaré avoir eu un antécédent personnel de MTEV et 4 un antécédent familial de MTEV. Pour ceux ayant présenté des antécédents personnels, seuls 3 patients ont un bilan de thrombophilie négatif. On a retrouvé chez les 8 autres patients un facteur congénital prothrombotique. A noter que chez une patiente ayant présenté 2 TVP et 1 TVC, ainsi que 2 fausses couches spontanées précoces, le bilan est toujours resté négatif, on parle chez elle de thrombophilie cryptogénique car elle présente probablement un état prothombogène non retrouvé par les dosages actuels. Une autre patiente ayant présenté une TVC et chez qui une maladie de Biermer a été diagnostiquée durant l'hospitalisation, présentait une hyperhomocystéinémie probablement en lien avec le déficit en vitamine B12.

D'autre part, chez les 11 patients présentant une anomalie de la coagulation, 8 d'entre eux avaient des D-dimères positifs lors du diagnostic de TVC. Ceci évoque que le taux de D-dimères est peut-être plus important chez les patients porteurs d'anomalie de l'hémostase ou alors qu'ils augmentent de manière plus rapide lors d'une MTEV que dans la population générale.

En ce qui concerne les antécédents familiaux, on retrouve, chez les 4 patients ayant déclaré avoir de tel antécédent dans notre série, une positivité des dosages pour 3 d'entre eux, avec une hyperhomocystéinémie, un déficit en protéine C et une augmentation du facteur VIII. Seul un patient, dont la mère a présenté une TVP du membre inférieur, avait un bilan négatif.

✓ Contraception hormonale et tabagisme

Dans notre série, 28 femmes utilisent une contraception hormonale. La durée de la prise de contraception n'a pas été étudiée ni le délai de survenue entre le début de la prise et la TVC. Certaines études évoquent l'importance des MTEV survenant dans la première année d'exposition à une contraception hormonale (13). L'étiologie retenue chez les femmes, comme étant en lien direct et uniquement avec une contraception hormonale est de 35,4%. L'association tabagisme actif et prise d'une contraception hormonale est retrouvée chez 9 patientes.

✓ Grossesse et post-partum

Les TVC sont rares pendant la grossesse. Notre étude retrouve cependant 2 patientes ayant présenté une TVC durant le 1er trimestre de grossesse et dont les résultats de thrombophilie sont restés négatifs. Ceci n'est pas en accord avec les séries de la littérature qui retrouvent un risque plus important lors du 3e trimestre de grossesse (13).

En ce qui concerne le post-partum, on retrouve dans notre série, 3 patientes ayant présenté une TVC, à 8 jours, 3 mois et 10 mois. Cependant, l'étiologie principale paraît être une anomalie congénitale de l'hémostase chez 2 d'entre elles car on retrouve, un déficit en protéine C chez la patiente du 10e mois de post-partum et une mutation MTHFR homozygote entraînant une hyperhomocystéinémie chez la patiente ayant accouché il y a 3 mois. En revanche, pour la patiente ayant présenté une TVC au 8e jour de post-partum, l'ensemble de son bilan de thrombophilie est resté négatif même à distance de l'accouchement.

Il est aussi important de signaler des antécédents de fausses couches spontanées précoces chez 2 patientes de notre série. L'une d'elle a présenté 2 fausses couches spontanées précoces, il s'agit de la patiente pour laquelle le diagnostic de thrombophilie cryptogénique a été retenu.

✓ Traumatisme crânien

15% des patients de notre étude ont présenté une TVC dans les suites d'un TC. L'imagerie initiale retrouve souvent, dans 1/3 des cas de notre série, une hémorragie intracrânienne sévère associée (hématome sous-dural, hémorragie ventriculaire) nécessitant une craniectomie en urgence chez un de nos patients. Cette pathologie, même si le sex ratio est toujours en faveur des femmes, compte 6 hommes sur les 15 patients retrouvés.

✓ Les maladies inflammatoires

- Deux patients, ayant présenté une TVC, présentaient des antécédents de MICI, plus précisément de RCH.
- Une patiente présentait une polyarthrite rhumatoïde.
- Une patiente présentait une maladie de Horton.

Contrairement aux données de la thèse du Dr Maudet qui ne retrouvait pas de MICI à l'origine de TVC, nous en retrouvons 2 cas dans notre étude ce qui est en accord avec les données scientifiques qui préconisent la recherche de signe en faveur d'une MICI devant toute TVC et inversement de prendre au sérieux une céphalée chez un patient souffrant de MICI car cette pathologie est un facteur de risque de MTEV à elle seule (51).

✓ Autres

- Chirurgie : Un seul patient de notre série a présenté une TVC dans les suites d'une intervention du genou.
- Paranéoplasiques : 6 patients de notre série présentaient une pathologie cancéreuse active au moment du diagnostic de TVC. 1 patient présentait une tumeur cérébrale compressive, 1 patient présentait une tumeur du colon, 2 présentaient un cancer pulmonaire dont l'un avait des métastases cérébrales, les 2 autres patientes souffraient d'une tumeur du sein non métastatique.
- Dans les causes diverses, on retrouve une malformation artério-veineuse ou encore une anémie ferriprive, seul élément retenu pour expliquer la TVC.

✓ Idiopathiques

Les TVC idiopathiques correspondent, dans notre série, à 27% des cas. Ceci n'est pas en accord avec le Dr Maudet, qui retrouvait dans son étude 9,2% de cas idiopathiques. Les données scientifiques retiennent, selon les études récentes, entre 15 et 20% de cas de TVC idiopathiques (52,80). L'incidence des TVC, comme nous l'avons décrit ci-dessus est donc plus élevée dans notre population, et les TVC sans étiologie ni facteur de risque retrouvé semblent aussi plus fréquentes que dans la littérature, ce qui suggère une cause, ou un facteur favorisant régional, non détecté par le screening habituellement effectué, calqué sur les bilans de thrombophilie réalisés en métropole et dans les régions économiquement développées.

h) Traitements

Les traitements symptomatiques et étiologiques ne sont pas abordés dans notre étude, nous nous intéresserons uniquement au traitement antithrombotique.

Le traitement de la pathologie thromboembolique par les anticoagulants a longtemps été controversé. L'utilisation des héparines, le plus souvent les HBPM, est admise par de nombreux auteurs même en présence d'un ramollissement veineux hémorragique à l'imagerie.

Les différents traitements des TVC au CHU-Sud Réunion durant la période de cette étude sont :

- HBPM/AVK traitement long (entre 6 et 9 mois) chez 65 patients
- HBPM/AVK traitement court (3 mois) chez 15 patients
- HNF chez 4 patients, puis 2 d'entre eux ont reçu un traitement par HBPM/AVK.
- HBPM/rivaroxaban traitement long chez 7 patients
- HBPM/rivaroxaban traitement court chez 3 patients
- Craniectomie chez 5 patients suivis d'un traitement par HBPM/AVK traitement long chez 3 patients, les 2 autres étant décédés malgré la chirurgie en urgence
- Antiagrégant plaquettaire utilisé chez une seule patiente avec un risque hémorragique trop important, après 5 jours d'HBPM à la phase aiguë.

Le traitement par rivaroxaban a été instauré chez les patients, en alternative aux AVK, depuis le mois de Mai 2012. La prescription suivait un protocole défini par le chef de service de neurologie (Dr Tournebize) :

- 5 jours d'HBPM (enoxaparine en sous-cutané, dose adaptée en fonction du poids du patient) lors de la phase aiguë où l'état du patient est susceptible de s'aggraver.
- puis 21 jours de rivaroxaban à la dose de 15 mg matin et soir.
- puis 3 à 9 mois, selon l'étiologie de la TVC, de rivaroxaban à la dose de 20 mg par jour.

La prescription finale était laissée à l'appréciation de chaque praticien, libre ou non de suivre le protocole. En effet, chez certains patients à risque hémorragique important (insuffisant rénal, âge >80ans, antécédent récent à risque hémorragique) le prescripteur pouvait préférer utiliser les AVK.

Depuis Mai 2012, 8 patients n'ont pas été inclus dans le protocole :

- 3 présentaient un TC grave avec fracture crânienne
- 1 présentait un glioblastome traité par fraxodi à dose curative pendant 6 mois
- 1 présentait un fibrome utérin très à risque hémorragique, il s'agit de la patiente pour laquelle une décision collégiale (neurologue, gynécologue, radiologue) a été prise de la traiter par antiagrégant plaquettaire seul.
- 1 patiente était déjà sous AVK pour une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire bien supportée, elle a donc poursuivie son traitement habituel
- 2 ont été pris en charge initialement dans un autre service où a été débuté un traitement par AVK qui a ensuite été poursuivie par les neurologues.

A la phase aiguë, les HBPM auraient une meilleure efficacité que les HNF selon l'étude hollandaise de 2010 (58), cependant la durée du traitement anticoagulant est toujours discutée et varie en fonction de la sévérité d'extension de la TVC, de l'évolution radiologique et clinique du patient et enfin de l'étiologie retenue (l'anticoagulation pouvant être instauré à vie devant plusieurs récurrences ou si plusieurs facteurs de thrombophilie sont découverts).

- ❖ Croisement des données imagerie, évolution (Score de Rankin) en fonction du traitement reçu :
 - Dans le groupe HBPM/AVK, on note une recanalisation complète chez 54 patients. Tous ces patients ont un score de Rankin modifié inférieur ou égal à 2. Cependant, on note une recanalisation partielle chez 17 patients (23,9%), malgré cela 14 d'entre eux ont un score de Rankin inférieur ou égal à 2.
 - Dans le groupe HBPM/rivaroxaban, une recanalisation complète est observée chez 5 patients sur 10. Tous ont un score de Rankin modifié inférieur ou égal à 2. Chez les 5 patients présentant une recanalisation partielle, l'évolution clinique est satisfaisante car tous présentent aussi un score de Rankin inférieur ou égal à 2. Pour les 5 cas de recanalisation partielle, les sinus concernés sont, pour 4 d'entre eux les sinus latéraux, et pour le 5^e patient, le SLS.
 - Les 2 autres patients pour qui nous disposons de l'imagerie finale ont reçu, pour l'un, un traitement antiagrégant, ayant permis une recanalisation complète et une évolution clinique satisfaisante, pour l'autre, une craniectomie mais chez qui l'évolution a été péjorative avec un Rankin modifié supérieur à 2.

Aucun traitement par thrombolyse n'est rapporté dans notre étude.

i) Evolution clinique des patients

L'évolution des patients a été évaluée par le score de Rankin modifié.

Degré de handicap	Score
I Pas de symptômes	0
I Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles	1
I Handicap léger : incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne	2
I Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance	3
I Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux	4
I Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants	5

Tableau 5: Score de Rankin modifié

Le score de Rankin n'a pas été rapporté pour chaque patient mais nous avons étudié les comptes rendus finaux de chaque patient et nous avons nous même classé les patients selon ce score en fonction de la description clinique du médecin réalisant la consultation.

Chez 3 patients ce score n'a pu être évalué car ils ne se sont pas présentés à la consultation finale ou le compte rendu du médecin ne nous permettait pas d'évaluer de manière correcte le score. Sur les 97 patients restant l'évaluation du score de Rankin nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

- Score de Rankin modifié strictement supérieur à 2 : 16 patients (16,5%)
- Score de Rankin modifié inférieur ou égal à 2 : 81 patients (83,5%)

Chez les patients ayant un score de Rankin supérieur à 2, 10 sont décédés et 6 gardent de lourdes séquelles les empêchant d'être autonomes dans la vie quotidienne.

Pour les patients ayant un score inférieur ou égal à 2, nous retrouvons, comme principale séquelle, une épilepsie, chez 6 d'entre eux, mais tous recouvrent leur autonomie. On note aussi des troubles du langage persistant chez 2 patients mais ceci n'engendre pas de perte d'autonomie.

Nous avons réalisé, à partir d'un diagramme en barre, un comparatif de l'évolution suivant les différents traitements reçus par les patients.

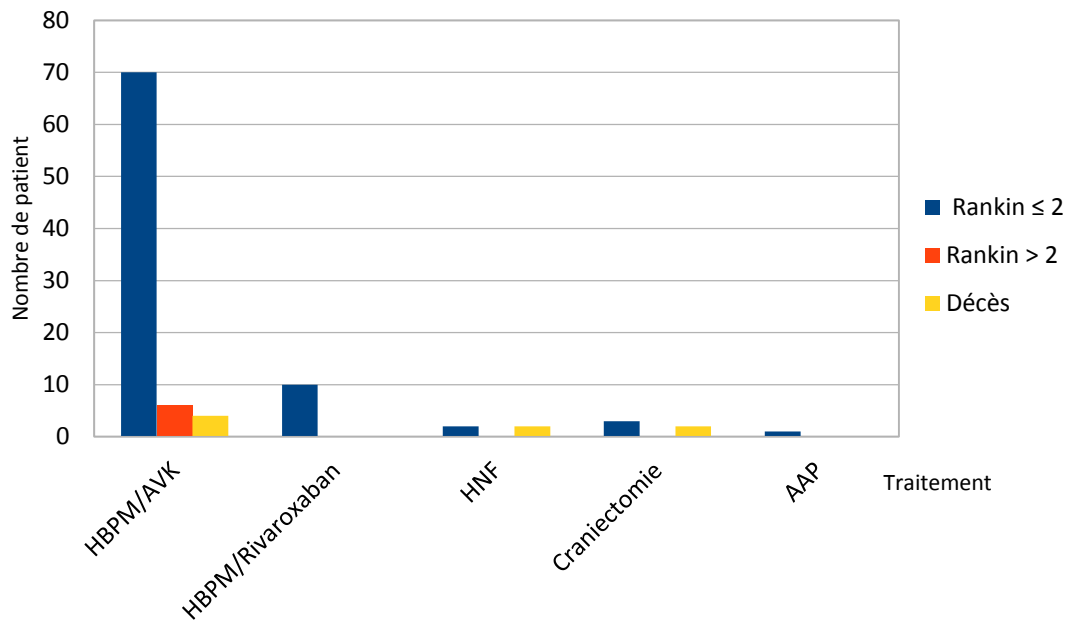


Figure 10: Evolution en fonction du traitement reçu

Pour le groupe ayant bénéficié du protocole mis en place par le Dr Tournebize, les 10 patients inclus ont recouvré une autonomie satisfaisante. L'âge moyen de ce groupe était de 40,8 ans. On retrouve 2 hommes pour 8 femmes. Cependant ces résultats sont à relativiser car d'une part une cohorte de 10 patients ne nous permet pas de porter des conclusions et d'autre part, il existe un biais de sélection car certains patients, jugés trop à risque d'hémorragie majeure, n'ont pas été inclus dans le protocole.

Afin de mieux visualiser les résultats pour le groupe traité par HBPM/rivaroxaban, nous récapitulons, à travers un tableau, l'âge, le sexe, les antécédents, les facteurs de risque, l'étiologie retenue et l'évolution des patients sous ce traitement.

Tableau 6: Patients traités par HBPM/Rivaroxaban pour une TVC

Âge	Sexe	FDR	ATCD	Etiologie retenue	Evolution (Rankin)
20	F	CH	Néant	CH	≤ 2
36	F	Néant	Migraine	Idiopathique	≤ 2
40	F	tabac/CH	Néant	tabac/CH	≤ 2
34	F	CH	Néant	CH	≤ 2
58	H	néant	Néant	hyperhomocystéinémie	≤ 2
29	F	tabac/CH	Néant	tabac/CH	≤ 2
52	H	Néant	Néant	TC	≤ 2
43	F	Néant	Néant	idiopathique	≤ 2
42	F	CH	HTA	CH	≤ 2
54	F	néant	HTA/Biermer	hyperhomocystéinémie	≤ 2

CH : Contraception hormonale.

ATCD : Antécédent

FDR : Facteurs de risque

Les résultats retrouvés dans notre série sont semblables aux données de la littérature. En effet dans son étude publiée en 2004, l'ISCVT, incluant 624 patients, retrouve 13,4% de patients dépendants ou décédés (4). Les principales complications sont, comme dans notre série, l'épilepsie et les récives de TVC ou autre MTEV. D'autre part l'étude multicentrique réalisée en 2012, incluant 706 patients, retrouve environ 3% de décès et 4% de patients avec des scores de Rankin modifié supérieurs à 2, et plus de 89% de patients ayant un Rankin inférieur ou égal à 2 à la fin du traitement anticoagulant (81).

C) DISCUSSION

a) Incidence et caractéristiques :

L'incidence des TVC à la Réunion paraît largement supérieure à celle de la métropole et à celle retrouvée dans les données de la littérature internationale. En effet, on retrouve une incidence d'environ 5 TVC par an pour 100 000 habitants à la Réunion, soit 3 fois plus que l'incidence retrouvées dans les études européennes récentes (3) et même 10 fois plus que dans la plupart des séries.

L'étude de la répartition selon le sexe met en évidence une surreprésentation féminine de la pathologie thromboembolique veineuse cérébrale, avec un sex ratio maximal de 5,2 dans la tranche d'âge 15-29 ans. A titre comparatif, les travaux réunionnais antérieurs retrouvaient aussi un sex ratio très élevé (Sex ratio de 6) dans la tranche d'âge 20-29 ans. Dans la littérature le sex ratio est aussi en faveur du sexe féminin, en effet les études récentes retrouvent un sex ratio d'environ 2,5 (1) celui de notre série est de 1,8.

La moyenne d'âge de notre série, de 41,8 ans est plus élevée que celle retrouvée dans la littérature, mais il faut tenir compte du fait que nous avons exclu les patients de moins de 15 ans. Cependant cette moyenne souligne la prédominance des TVC chez les sujets jeunes. Pour exemple l'âge moyen dans l'ISCVT est de 39 ans (4). Enfin nous retrouvons un sex ratio en faveur du sexe masculin dans la tranche d'âge 50-59 ans ce qui est rare et souligne l'importance du facteur hormonal dans cette affection. La répartition par âge des hommes et des femmes n'est pas homogène. Les hommes sont atteints en priorité entre 40 et 59 ans. La répartition chez les femmes est différente avec 40% des cas entre 15 et 29 ans et 23,1% des cas entre 40 et 49 ans. Dans la littérature 61% des TVC, chez les femmes, surviennent entre 20 et 35 ans (1). Cependant l'étude hollandaise publiée récemment retrouve un risque de TVC plus important chez les femmes entre 30 et 50 ans (3). Cette répartition par sexe, bien connue, est traditionnellement mise en rapport avec la puerpéralité, la grossesse ou le rôle de la contraception hormonale.

b) Facteurs de risque et étiologies :

Les patients ont souvent peu d'antécédent, la pathologie thromboembolique veineuse touchant les sujets jeunes. L'HTA, le diabète, l'obésité et les dyslipidémies (facteurs de risque cardiovasculaires artériels) ne sont pas fréquemment étudiés dans les séries de TVC. Leur incidence est plus élevée à la Réunion par rapport à la métropole ce qui explique qu'ils soient plus fréquemment retrouvés dans notre série.

On peut suggérer un rôle de ces facteurs de risque vasculaires dans la survenue des TVC, mais on ne note pas de différence notable avec la population de référence. On retrouve plusieurs cas de MICI associées aux TVC dans la littérature, avec une prédominance pour les RCH, ce qui est également le cas dans notre série qui retrouve 2 RCH associées à des TVC (49,50,51). En conséquence, toute symptomatologie évoquant une TVC chez un patient souffrant de MICI, doit faire réaliser l'ensemble des examens afin d'exclure cette pathologie.

En ce qui concerne les tumeurs, notre étude retrouve 2 cas de cancers pulmonaires, 2 cas de cancers du sein et un cas de tumeur digestive, ce qui correspond aux descriptions faites dans la littérature. En effet les différentes études retrouvent des TVC associées aux cancers pulmonaires, digestifs et mammaires (1). La fréquence de la migraine (10%) correspond à sa prévalence dans la population générale. Enfin l'hyperthyroïdie retenue comme facteur de risque de TVC (48) n'est pas retrouvé dans notre série, qui retrouve au contraire une hypothyroïdie.

Comme retrouvées dans la littérature, les étiologies des TVC sont très diverses. Une donnée importante de notre étude est la fréquence de survenue des thromboses septiques. En effet, 7 patients ont présenté une TVC dans les suites d'une infection cranio-faciale, 3 étaient de la Réunion et 4 de Mayotte. Ceci peut s'expliquer par une moins bonne information médicale des patients réunionnais et mahorais. En effet il n'est pas rare de voir aux urgences de notre hôpital des patients avec des plaies ou des infections évoluant depuis plusieurs jours voire plusieurs semaines, certains patients ont toujours recours à des plantes, des remèdes anciens ou des « guérisseurs » en première intention.

Les TVC aseptiques concernent la majorité des patients (93%). Les anomalies de l'hémostase représentent 14% des cas de TVC de notre série ce qui est plus faible que les résultats obtenus par le Dr Maudet qui retrouvait 24,6% d'anomalie congénitale à l'origine de TVC. Le principal facteur de thrombophilie retrouvé dans notre série est une hyperhomocystéinémie dans 8,3% des TVC. Ceci est concordant avec les données de la littérature qui retrouvent cette anomalie chez 10 à 25% des TVC (22). D'autre part l'augmentation du facteur VIII, qui est présent dans près de 4% des cas de notre série, semble être un facteur de risque de thrombophilie à lui seul. Les données de la littérature retrouvent une augmentation de ce facteur à l'origine de TVC dans 9% des cas (38,39)

Rarement retrouvé dans la littérature récente, le TC apparaît dans notre série comme un facteur important de TVC. Il représente 15% des cas de notre série, fréquence particulièrement importante comparé à la thèse réunionnaise antérieure qui n'en retrouvait que 1,7%. Les TC représentent près de la moitié des étiologies dans certaines séries, comme celle de Rousseaux P. en 1978, ou encore 5,2% pour Ameri et Bousser en 1992. Dans notre étude les TC à l'origine de TVC surviennent souvent dans des contextes de violence (coup de barre de fer, coup de poing) ou de chute (chute d'une échelle, chute dans un contexte d'alcoolisation).

En ce qui concerne les facteurs de risque, tabagisme et contraception hormonale, les résultats de notre étude sont en accord avec les données de la littérature et les travaux réunionnais. La contraception hormonale est retenue comme principal facteur de risque chez 35,4% des patientes de notre série, ce facteur est majoritairement retrouvé dans la tranche d'âge 15-29 ans (17 patientes (61%) des 28 déclarant prendre une contraception hormonale) qui représente la tranche d'âge la plus touchée par la pathologie.

Ce risque encouru avec la contraception est parfois associée au risque lié au tabagisme actif, présent chez 9 femmes de notre étude. Le Dr Maudet retrouvait 16% de femmes âgées de 15 à 50 ans cumulant les 2 facteurs de risque, ce qui est presque identique aux résultats de notre étude qui en retrouve 13,8% tout âge confondu.

La fréquence des TVC en lien avec le post-partum et la grossesse semble être légèrement plus faible dans notre série que dans la littérature, en effet dans notre étude, seuls 7 femmes présentent ce risque alors que les séries internationales récentes retrouvent 10 à 20% de l'ensemble des TVC en lien avec une grossesse ou le post-partum (13). Bien que le taux de natalité soit plus élevé à la Réunion qu'en métropole, ces facteurs de risque (grossesse et post-partum) ne permettent pas d'expliquer l'importance de survenue des TVC sur cette île.

c) *Moyens diagnostic, traitement et évolution des patients :*

Sur le plan de l'imagerie initiale, l'ensemble des TVC a été diagnostiqué par angioscanner hélicoïdal dans notre étude. Ce moyen radiologique est le plus souvent utilisé car il est d'interprétation simple et accessible en urgence, y compris chez des patients agités, au contraire de l'IRM. On retrouve, en grande majorité, un infarctus veineux simple sans complication hémorragique à la phase initiale. Comme dans les séries de la littérature, y compris dans la thèse du Dr Maudet, ce sont les sinus latéraux et le sinus longitudinal supérieur qui sont les plus fréquemment atteints de thrombophlébites. En ce qui concerne le suivi, tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale à 3, 6 et 9 mois selon la durée de leur traitement. La recanalisation complète du réseau veineux est retrouvée dans 74% des cas pour lesquels nous avons eu l'information, 26% des patients ayant eux une recanalisation partielle malgré un traitement anticoagulant bien suivi.

Dans la littérature on retrouve une recanalisation complète dans la majorité des cas, cependant 40% des sinus latéraux et près de 60% des sinus sigmoïdaux restent partiellement thrombosés sur les imageries de contrôle (82).

Le traitement par AVK représente une contrainte pour certains patients (difficulté d'adaptation des doses selon l'INR, mauvaise compliance aux prélèvements sanguins, difficulté d'adaptation des modes de vie et de changement d'alimentation (brèdes, chouchou...)) La place des NACO n'a pas encore été définie dans cette pathologie et nécessitera des études multicentriques prolongées, compte tenu de sa relative rareté. Cependant, il existe un rationnel à introduire un tel traitement, qui a déjà été validé dans la phase aiguë de la MTEV. En l'absence de recommandation spécifique sur la nature du traitement anticoagulant, nous avons décidé, d'instaurer, depuis le mois de Mai 2012, un traitement par HBPM à dose curative pendant 5 jours (phase aiguë) relayé, en cas d'évolution favorable, par le rivaroxaban, NACO ayant l'AMM dans les MTEV et en particulier les TVP. De plus le rivaroxaban représente une alternative intéressante car il ne présente pas d'interaction alimentaire et que très peu d'interaction médicamenteuse.

D'autre part, la durée du traitement anticoagulant par rapport à son bénéfice sur la recanalisation est discutable, en effet dans un article de 2003, Baumgartner, étudie une cohorte de 33 patients, et montre qu'il n'y a plus d'évolution radiologique après les 4 premiers mois de traitements. Ceci soulève encore la question de la durée du traitement anticoagulant lorsque l'évolution clinique est bonne malgré une recanalisation partielle, en connaissant les risques encourus avec un tel traitement (82). Il n'existe donc pas de critère radiologique de guérison (sauf recanalisation totale) et une recanalisation partielle est fréquemment observée dans les TVC d'évolution favorable cliniquement.

La dysfibrinogénémie et le facteur IX sont décrits comme étant des nouveaux facteurs de thrombophilie qu'il faut rechercher lors de la survenue d'une MTEV chez un patient. Ces 2 dosages n'étaient pas réalisés jusqu'à présent au CHU Sud Réunion.

Nous avons tout de même relevé les dosages quantitatifs de fibrinogène lors de l'admission des patients. Nous retenons une augmentation du fibrinogène (supérieur à 4g/l) chez 38 patients de notre série. Ce qui évoque qu'une augmentation quantitative du fibrinogène pourrait être en relation avec un risque de TVC. De même les D-dimères, qui ont été prélevés chez 55 patients de notre série, sont positifs (>500ng/ml) dans plus de 90% des cas. Cependant il est important de noter que le diagnostic de TVC ne peut être éliminé devant la négativité des D-dimères car près de 10% des patients atteints de TVC présentaient un dosage négatif. Ce défaut de la valeur prédictive négative des D-dimères a déjà été rapporté par plusieurs études (53,55).

Enfin les TVC idiopathiques représentent 27% des cas de notre série ce qui est plus important que pour les séries comparables récentes de la littérature retrouvant entre 15 à 20% de cas idiopathique (52,80).

Quel que soit le traitement reçu au cours de l'étude, on note une amélioration clinique chez la majorité des patients, qui recouvrent, pour la plupart, leur autonomie antérieure. Ceci est en accord avec les séries internationales récentes incluant un grand nombre de patients comme l'ISCVT (624 patients), montrant une évolution satisfaisante le plus souvent (4).

En ce qui concerne le traitement des TVC, la principale étude ayant permis d'établir l'anticoagulation comme nécessaire, est celle d'Einhäupl en 1991, interrompue avant d'être statistiquement significative devant la surmortalité du groupe placebo (3 patients sur 10 sont décédés et 6 présentaient de lourdes séquelles neurologiques après 3 mois de traitement).

Actuellement, les associations américaines de cardiologie et de neurologie, ainsi que la fédération européenne des sociétés de neurologie recommandent un traitement en phase aiguë par héparine de bas poids moléculaire ou par héparine intraveineuse, suivi d'un traitement par AVK (83,84). Sur le plan national, le traitement systématique par anticoagulant est préconisé, mais les recommandations d'utilisation des anticoagulants reposent, selon l'HAS et les recommandations de 2002, sur des preuves de grade B. Les preuves de grade B étant fondées sur une « présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve. »

Certains médecins et scientifiques restent sceptiques sur l'utilisation des anticoagulants dans les TVC. C'est dans l'optique d'évaluer l'intérêt de ce traitement que le Dr David Cundiff a repris l'ensemble des études portant sur les TVC entre 1990 et 2013 (62 études, 5155 patients) afin d'évaluer l'évolution des patients et l'efficacité de l'anticoagulation. Il rapporte que le risque de récurrence est significativement élevé malgré le traitement par anticoagulant et que le risque d'accident hémorragique est considérable. Cependant il existe plusieurs biais à son étude et sa conclusion prouve que le traitement anticoagulant améliore le pronostic de survie (85,86). D'autre part plusieurs études ont prouvé l'efficacité d'un traitement par anticoagulant malgré un ramollissement veineux hémorragique à la phase initiale d'une TVC (7,8), l'utilisation des anticoagulants dans cette pathologie n'est donc pas remise en cause par cette méta-analyse récente.

Dans notre étude, 80 patients ont reçu un traitement par HBPM puis AVK sur 3 à 9 mois et 10 patients ont reçu un traitement par HBPM suivi de rivaroxaban pendant 3 à 9 mois. L'évolution clinique des patients est correcte, dans la grande majorité des cas, et quel que soit le traitement, avec récupération d'une autonomie satisfaisante dans plus de 83% des cas. Cependant un certain nombre de décès dans notre série, nous rappelle que la TVC reste une pathologie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Cette dissociation entre une incidence quasiment cinq à dix fois plus élevée des TVC à la Réunion qu'en métropole, avec près de 30% de cause indéterminée sans facteur de risque, tend à incriminer un facteur « x » régional qui pourrait être d'ordre génétique ou environnemental (mode de vie, climat tropical). Une étude prospective, dans la suite de notre travail, est en cours de réalisation au CHU-Sud Réunion, afin d'essayer d'identifier ce facteur régional, en incluant les différents dosages qui n'étaient jusque-là non réalisés.

CONCLUSION

Notre série de TVC représente la principale étude Réunionnaise réalisée sur cette pathologie. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 100 cas de TVC entre Décembre 2007 et Juillet 2013. Certains éléments sont conformes aux données de la littérature. Tout d'abord, il existe une surreprésentation féminine pour cette pathologie, le sex ratio global est proche de 2 et atteint 5,2 dans la tranche d'âge 15-29 ans. Ceci est à mettre en parallèle avec l'importance de la contraception hormonale comme facteur étiologique. L'analyse de l'âge de la population nous rappelle que cette pathologie touche en majorité une population jeune. En effet l'âge moyen de notre série est de 41,8 ans, en soulignant que les patients de moins de 15 ans ont été exclus de notre étude.

Le bilan de thrombophilie fut le plus souvent négatif chez nos patients, ce qui est le plus souvent le cas dans la littérature internationale. Une hyperhomocystéinémie est associée à 8,3% de cas de TVC de notre cohorte, ce qui est plus bas que dans les données de la littérature et que dans les précédentes thèses menées au CHU Sud, sans que nous ayons d'explication.

Notre étude met en évidence le rôle du facteur VIII, à l'origine de près de 4% des TVC de notre série et semblant donc être un facteur de risque indépendant. En revanche en ce qui concerne le déficit en protéine C, protéine S, AT III ou encore la mutation du facteur II et V Leiden, le risque semble moins important à La Réunion où nous ne retrouvons que très peu de cas dans notre série, autour de 2% pour chaque facteur.

D'autre part, sept patients, dont quatre de Mayotte (sur 8 TVC dans le sous-groupe « Mayotte »), ont une origine septique locorégionale, résultats attendus dans une série comportant une sous population de type pays émergent.

Concernant le bilan de thrombophilie, la dysfibrinogénémie fonctionnelle et le dosage du facteur IX, n'avaient pas été recherché jusqu'à présent dans notre CHU. Ils feront désormais partie du bilan de thrombophilie systématique devant une TVC.

Tous les diagnostics de TVC ont été faits par angioscanner, parfois associé au dosage des D-dimères. Le suivi radiologique a été réalisé par IRM qui reste le « gold standard » de l'imagerie pour le diagnostic et le suivi des TVC. Une recanalisation complète du système veineux cérébral est rapportée dans la majorité des cas (74%). Cependant on ne note pas de corrélation entre la recanalisation du système veineux et l'évolution clinique des patients qui a été aussi favorable dans la majorité des patients du groupe « recanalisation partielle » (26%).

Le pronostic vital et fonctionnel, quel que soit le traitement reçu, est bon pour cette pathologie chez les patients ayant passé la phase aiguë et chez qui un traitement par anticoagulant a pu être instauré, en effet une évolution clinique favorable est rapportée chez 81 patients de notre série.

En conclusion, l'incidence élevée de la pathologie thrombotique cérébrale à la Réunion reste inexpliquée, un facteur génétique ou lié au mode de vie peut être suspecté. L'étude systématiques des facteurs VIII, IX, mutation MTHFR et l'étude fonctionnelle du fibrinogène, qui seront réalisés à l'avenir au CHU Sud apporteront peut-être une réponse.

Le faible nombre de patient ayant reçu un traitement par rivaroxaban ne permet pas d'apporter de conclusion statistiquement fondée, cependant nous notons une évolution favorable ($\text{Rankin} \leq 2$) chez 100% des patients traités selon notre protocole (HBPM puis NACO). D'autres études sont bien sûr nécessaires, randomisées, multicentriques, en double aveugle, pour valider cette stratégie thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Caplan L. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. Elsevier Health Sciences; 2009. 668 p.
2. Maudet K. *Les thromboses veineuses cérébrales à l'île de la Réunion. A propos de 76 observations entre 1995 et 2001*. Thèse soutenue le 23 Avril 2002
3. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke J Cereb Circ*. déc 2012;43(12):3375-3377.
4. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke J Cereb Circ*. mars 2004;35(3):664-670.
5. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser M-G, Stam J, Barinagarrementeria F. Causes and Predictors of Death in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 8 janv 2005;36(8):1720-1725.
6. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Saposnik G, Rabinstein AA. Mortality in Cerebral Venous Thrombosis: Results from the National Inpatient Sample Database. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):40-44.
7. Einhäupl KM, Villringer A, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *The Lancet*. 7 sept 1991;338(8767):597-600.
8. Einhäupl K, Bousser M-G, De Bruijn SFTM, 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.
9. Ribes F. *Exposé succinct des recherches faites sur la phlébite*. Paris: Gueffier; 1825.
10. Abercrombie J. *Pathological and Practical Researches on Diseases of the Brain and the Spinal Cord*. Carey & Lea; 1831. 472 p.
11. Caronnet D, Bataille M, Cogez J, De La Sayette V, Defer G, Viader F. Thrombophlébite cérébrale post traumatique. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2012;168, Supplement 2:A82.
12. *Thromboses vasculaires cérébrales au cours de la grossesse et du post-partum [Internet]*. EM-Consulte. [cité 27 déc 2013]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/118352>
13. Bousser M-G, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thromb Res*. oct 2012;130 Suppl 1:S19-22.
14. Mabire D, Daluzeau N, Derlon A, Mansour V, Bonnieux D, Bouvier F. [Post-partum cerebral thrombophlebitis disclosing congenital protein C deficiency]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 1996;17(1):92-93.
15. Roos KL, Pascuzzi RM, Kuharik MA, Shapiro AD, Manco-Johnson MJ. Postpartum intracranial venous thrombosis associated with dysfunctional protein C and deficiency of protein S. *Obstet Gynecol*. sept 1990;76(3 Pt 2):492-494.
16. Pourrat O, Neau P, Pouget Abadie J-F, Pierre F. Risques d'une grossesse après un épisode de thrombophlébite cérébrale (6 cas). *Rev Médecine Interne*. déc 2008;29, Supplement 3:S332.
17. Ciron J, Godenèche G, Vandamme X, Rosier M-P, Sharov I, Mathis S, et al. Obstetrical Outcome of Young Women with a Past History of Cerebral Venous Thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):55-61.

18. Beaumont V, Beaumont J-L. Le risque vasculaire des contraceptifs oraux: réalité et mécanisme. I: Evaluation du risque. *Presse Médicale*. 18(24):1203 1206.
19. Herings R, Urquhart J, Leufkens H. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *The Lancet*. 10 juill 1999;354(9173):127 128.
20. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ*. 11 nov 2000;321(7270):1190 1195.
21. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 15 août 2003;102(4):1363 1366.
22. Bienvenu T, Ankri A, Chadeaux B, Montalescot G, Kamoun P. Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis. Relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thromb Res*. 15 avr 1993;70(2):123 129.
23. Lauw M, Barco S, Coutinho J, Middeldorp S. Cerebral Venous Thrombosis and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 15 oct 2013;39(08):913 927.
24. Hassan K, Kumar D. Reversible diencephalic dysfunction as presentation of deep cerebral venous thrombosis due to hyperhomocysteinemia and protein S deficiency: Documentation of a case. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4(2):193.
25. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 15 nov 1996;88(10):3698 3703.
26. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic Distribution of the 20210 G to A Prothrombin Variant. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):706 708.
27. Frenkel E, Bick R. Prothrombin G20210A Gene Mutation, Heparin Cofactor II Defects, Primary (Essential) Thrombocythemia, and Thrombohemorrhagic Manifestations. *Semin Thromb Hemost*. 6 févr 2008;25(04):375 386.
28. Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, Karnicki K, Gosk-Beirska I, Grill D, et al. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. *Neurology*. 19 févr 2008;70(8):627 633.
29. Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P, Sharma P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke J Cereb Circ*. avr 2011;42(4):913 918.
30. Bertina RM. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem*. 9 janv 1997;43(9):1678 1683.
31. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas J-L. Factor V Leiden Mutation in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 10 janv 1996;27(10):1721 1723.
32. Lüdemann P, Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Papke K, Buchner H, et al. Factor V Leiden Mutation Is a Risk Factor for Cerebral Venous Thrombosis A Case-Control Study of 55 Patients. *Stroke*. 12 janv 1998;29(12):2507 2510.
33. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*. nov 1981;68(5):1370 1373.

34. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* déc 1984;74(6):2082-2088.
35. EGEBERG O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombo Diath Haemorrh.* 1965;13:516-530.
36. Gouveia LO, Canhão P. MTHFR and the risk for cerebral venous thrombosis- a meta-analysis. *Thromb Res.* avr 2010;125(4):e153-e158.
37. Heikal NM, Murphy KK, Crist RA, Wilson AR, Rodgers GM, Smock KJ. Elevated Factor IX Activity Is Associated With an Increased Odds Ratio for Both Arterial and Venous Thrombotic Events. *Am J Clin Pathol.* 11 janv 2013;140(5):680-685.
38. Chauhan AK, Kisucka J, Lamb CB, Bergmeier W, Wagner DD. von Willebrand factor and factor VIII are independently required to form stable occlusive thrombi in injured veins. *Blood.* 15 mars 2007;109(6):2424-2429.
39. Martinelli I. von Willebrand factor and factor VIII as risk factors for arterial and venous thrombosis. *Semin Hematol.* janv 2005;42(1):49-55.
40. Loukili M, Midaoui A, Messouak O, Belahsen MF. Thrombose veineuse cérébrale révélant une maladie de Vaquez. *Rev Neurol (Paris).* avr 2012;168, Supplement 2:A91-A92.
41. Scott J, Sivasubramanian V, Srinivasan A. L-asparaginase-induced cortical vein thrombosis in a child with leukemia: Can we rechallenge? *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2013;34(1):51.
42. Städler C, Vuadens P, Dewarrat A, Janzer R, Uske A, Bogousslavsky J. Thrombose veineuse cérébrale après ponction lombaire et stéroïdes intraveineux chez deux patients souffrant d'une sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris).* 156(2):155-159.
43. Vandenberghe N, Debouverie M, Anxionnat R, Clavelou P, Bouly S, Weber M. Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2003;10(1):63-66.
44. Maurelli M, Bergamaschi R, Candeloro E, Todeschini A, Micieli G. Cerebral venous thrombosis and demyelinating diseases: report of a case in a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis onset and review of the literature. *Mult Scler.* 4 janv 2005;11(2):242-244.
45. Presicci A, Garofoli V, Simone M, Campa MG, Lamanna AL, Margari L. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high dose corticosteroids: a case report of a childhood multiple sclerosis. *Brain Dev.* juin 2013;35(6):602-605.
46. Bousser MG, Bletry O, Launay M, Portier E, Guillard A, Castaigne P. [Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris).* 1980;136(11):753-762.
47. Aasfara J, Imounan F, Ait Ben Haddou EH, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Étude rétrospective des thrombophlébites cérébrales dans le cadre de la maladie de Behçet. *Rev Neurol (Paris).* avr 2012;168, Supplement 2:A78.
48. Rivoisy C, Desforges V, Tir M, Chaouch RB, Bedos J-P, Beressi J-P, et al. Thrombophlébite cérébrale: penser à l'hypertyroïdie. *Rev Neurol (Paris).* 166(4):467-469.
49. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(10):953-962.

50. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *The Lancet*. 20;375(9715):657-663.
51. Schoindre Y, Piette AM, Leport J, Rivoisy C, Marroun I, Wang A, et al. Thrombophlébite cérébrale au cours des MICI : trois observations. *Rev Médecine Interne*. juin 2012;33, Supplement 1:S102.
52. Bousser M-G, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. févr 2007;6(2):162-170.
53. Naggara O, Trystram D, Rodriguez Regent C, Souillard Scemama R, Edjlali Goujon M, Oppenheim C, et al. Thromboses veineuses cérébrales (TVC) : diagnostic et suivi en neuro-imagerie. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2013;169, Supplement 2:A233.
54. Lettau M, Laible M, Barrows RJ, Heiland S, Bendszus M, Hähnel S. 3-T contrast-enhanced MR angiography with parallel imaging in cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neuroradiol*. déc 2011;38(5):275-282.
55. Crassard I, Soria C, Tzourio C, Woimant F, Drouet L, Ducros A, et al. A Negative D-Dimer Assay Does Not Rule Out Cerebral Venous Thrombosis A Series of Seventy-Three Patients. *Stroke*. 8 janv 2005;36(8):1716-1719.
56. Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Salonen O, Tatlisumak T. D-dimer and clinicoradiologic features in cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 15 avr 2013;327(1):12-14.
57. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. Vte, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST J*. 1 févr 2012;141(2_suppl):e691S-e736S.
58. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser M-G, Stam J. Unfractionated or Low-Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 11 janv 2010;41(11):2575-2580.
59. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 26 juin 2008;358(26):2765-2775.
60. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *The Lancet*. mai 2009;373(9676):1673-1680.
61. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 7 févr 2013;368(6):513-523.
62. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2499-2510.
63. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 5 avr 2012;366(14):1287-1297.

64. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* mars 2010;159(3):340-347.e1.
65. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 5 janv 2012;366(1):9-19.
66. Frey N, Nitschmann S. [Rivarobaxan for patients with recent acute coronary syndrome : ATLAS ACS 2-TIMI 51]. *Internist.* janv 2013;54(1):118-120.
67. Lin W-S, Kao H-W, Hsueh C-J, Cheng C-A. Intrasinus thrombolysis by mechanical and urokinase for severe cerebral venous sinus thrombosis : a case report. *Acta Neurol Taiwanica.* sept 2013;22(3):122-126.
68. Kumar S, Rajshekher G, Reddy C, Venkateswarlu J, Prabhakar S. Intrasinus thrombolysis in cerebral venous sinus thrombosis: Single-center experience in 19 patients. *Neurol India.* 2010;58(2):225.
69. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G, Greenlee R, Hise J, et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol.* 1995;38(1):58-67.
70. Chow K, Gobin YP, Saver J, Kidwell C, Dong P, Viñuela F. Endovascular Treatment of Dural Sinus Thrombosis With Rheolytic Thrombectomy and Intra-Arterial Thrombolysis. *Stroke.* 6 janv 2000;31(6):1420-1425.
71. Gala NB, Agarwal N, Barrese J, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Current endovascular treatment options of dural venous sinus thrombosis: a review of the literature. *J NeuroInterventional Surg.* 1 janv 2013;5(1):28-34.
72. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. Systemic Thrombolysis for Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):43-50.
73. Sharad Rajpal, David B. Niemann, Aquilla S. Turk. Transverse venous sinus stent placement as treatment for benign intracranial hypertension in a young male [Internet]. <http://dx.doi.org/10.3171/ped.2005.102.3.0342>. 2009 [cité 18 déc 2013]. Disponible sur: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/ped.2005.102.3.0342>
74. Formaglio M, Catenox H, Tahon F, Mauguière F, Vighetto A, Turjman F. Stenting of a cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol.* juill 2010;37(3):182-184.
75. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, et al. Decompressive Surgery in Cerebrovenous Thrombosis A Multicenter Registry and a Systematic Review of Individual Patient Data. *Stroke.* 10 janv 2011;42(10):2825-2831.
76. Aaron S, Alexander M, Moorthy RK, Mani S, Mathew V, Patil AKB, et al. Decompressive craniectomy in cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 16 avr 2013;jnnp-2012-303356.
77. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis--a review of 38 cases. *Stroke.* 3 janv 1985;16(2):199-213.
78. 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.* févr 2008;117(2):117-121.

79. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. *N Engl J Med.* 2001;345(6):417-423.
80. Martinelli I. Cerebral vein thrombosis. *Thromb Res.* janv 2013;131, Supplement 1:S51-S54.
81. Dentali F, Poli D, Scoditti U, Minno MNDD, Stefano VD, Siragusa S, et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1297-302.
82. Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 4 janv 2003;74(4):459-461.
83. Meissner W, Sibon I, Orgogozo J-M, Rouanet F. Thromboses veineuses cérébrales. *EMC - Angéiologie.* janv 2007;2(1):1-7.
84. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, 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.* 4 janv 2011;42(4):1158-1192.
85. Cundiff DK. Anticoagulants for Cerebral Venous Thrombosis Harmful to Patients? *Stroke.* 14 nov 2013;STROKEAHA.113.003519.
86. Selim M. Cerebral Venous Thrombosis Another Heparin Controversy. *Stroke.* 1 janv 2014;45(1):8-9.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je me promets, et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrais mes enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et leurs apporterais mon aide.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et déshonoré si j'y manque.

RESUME :

La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est une affection rare ayant une incidence, selon les données internationales, de 0,5 à 1,32 personnes pour 100 000 habitants par an. La Réunion est particulièrement touchée par cette pathologie avec une incidence proche de 5 TVC par an pour 100 000 habitants.

Notre travail est une étude rétrospective sur une période de 6 ans, incluant 100 patients de 15 à 82 ans atteints de TVC et pris en charge au CHU-Sud Réunion. Nous nous sommes intéressés aux principaux signes cliniques d'appels, aux moyens diagnostics (biologiques et radiologiques) ainsi qu'aux traitements et à l'évolution des patients.

Nos résultats retrouvent, une surreprésentation féminine de cette pathologie avec un sex ratio de 1,8, pouvant atteindre 5,2 femmes atteintes pour 1 homme dans la tranche d'âge 15-29 ans. Ceci est à mettre en lien avec l'importance de la contraception hormonale (plus de 35% des TVC chez les femmes). Sur le plan de la coagulation, une hyperhomocystéinémie est retrouvée chez 8,3% des TVC de notre série, et le facteur VIII est responsable de près de 4% de cette pathologie. Le risque associé à la grossesse et au post-partum ne représente que 7 patientes de l'étude. Nous retrouvons 27% de TVC idiopathique dans notre série.

Sur le plan du traitement, les patients ont bénéficié d'une prise en charge par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) suivie d'anti-vitamine K (AVK) ou, à partir de mai 2012, du rivaroxaban, de la famille des nouveaux anticoagulants oraux (NACO). Le pronostic des patients atteints de TVC est excellent avec plus de 83% de patients ayant retrouvé leur autonomie antérieure (Score de Rankin modifié ≤ 2). L'ensemble des patients traités par rivaroxaban a évolué de manière satisfaisante même si, chez 5 des 10 patients traités par NACO, on retrouve une recanalisation partielle sur l'imagerie finale, alors que cette recanalisation partielle du système veineux ne concerne que 23,9% des patients traités par AVK.

Aucun des facteurs étiologiques traditionnels n'est particulièrement représenté dans notre série qui n'a pu identifier un facteur local prédisposant. Certains dosages qui n'avaient pas été effectués jusqu'à présent au CHU-Sud Réunion feront désormais parti du bilan systématique de thrombophilie et permettront peut-être de répondre à cette question.

TITRE EN ANGLAIS : Cerebral venous thrombosis in South-Hospital (Reunion Island):
Retrospective cohort of 100 patients: therapeutic and evolutionary aspect

DISCIPLINE : Médecine Générale

MOTS-CLES : Thromboses veineuses cérébrales / Île de La Réunion / Nouveaux anticoagulants oraux
Etude rétrospective / Incidence

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen 146, Rue Léo Saignat – 33076 BORDEAUX CEDEX