

## Thrombose cardiaque traitée par thrombolyse chez un enfant avec un syndrome néphrotique : intérêt de l'échocardiographie

### Cardiac Thrombosis in Infant with Nephrotic Syndrome Treated by Thrombolysis: the Interest of Echocardiography

B. Travert · N. Savy · M. Lang

Reçu le 10 juin 2015 ; accepté le 14 septembre 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

À l'éditeur,

Le syndrome néphrotique idiopathique est une néphropathie qui associe un syndrome néphrotique (une protéinurie supérieure à 3 g/l ou 200 mg/mmol de créatinine urinaire ou 3,5 g/l, 73 m<sup>2</sup>/j, des œdèmes et une hypoalbuminémie inférieure à 25 g/l) [1], sans hématurie, ni insuffisance rénale organique et sans pathologie causale. Il se distingue par l'importance du risque thromboembolique lors des poussées de la maladie. La prise en charge de ces complications thrombotiques est mal codifiée et dépend du siège de la thrombose. Nous rapportons dans cette observation le cas d'un enfant ayant présenté une volumineuse thrombose ventriculaire droite traitée par thrombolyse intraveineuse, complication extrêmement rare du syndrome néphrotique. Nous discutons la physiopathologie et la prise en charge de cette localisation exceptionnelle à la lumière d'une revue de la littérature.

Une enfant de 7 ans et demi, sans antécédent thrombotique, avait été hospitalisée pour un syndrome néphrotique pur (protéinurie à 4,3g/l, 73 m<sup>2</sup>/j, albuminémie 11 g/l, créatinine plasmatique 45 µmol/l, pas d'hématurie, ni insuffisance rénale). Elle avait reçu un traitement par Prednisone orale (60 mg/m<sup>2</sup>/j) et une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'anticoagulation avait été interrompue dix jours après la rémission.

Deux mois plus tard, elle était hospitalisée dans son centre hospitalier de proximité pour récurrence après décroissance des corticoïdes (60 mg/m<sup>2</sup> un jour sur deux). Elle présentait une prise de poids de 4 kg, des œdèmes généralisés, des douleurs abdominales non reproduites à la palpation, des douleurs articulaires et une dyspnée. La fréquence cardiaque était à 110 bpm.

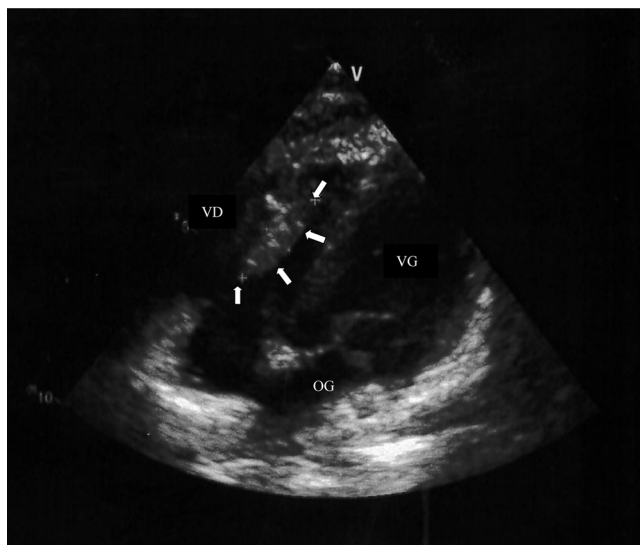
Sur le plan biologique, la protéinurie était alors à 40 g/24 h, la protidémie à 42 g/l avec une albuminémie à 9 g/L. La numération montrait une hémococoncentration avec une hémoglobine à 23 g/dL, des plaquettes à 478 G/L, des leucocytes à 18 G/L.

À J1, elle avait présenté deux malaises « d'allure vagale » (lipothymie et pâleur sans perte de conscience). Elle était polypnéique et angoissée avec une sensation d'oppression thoracique. L'auscultation était normale. Devant ces signes faisant suspecter une embolie pulmonaire, un bilan était réalisé. L'électrocardiogramme retrouvait une tachycardie sinusale isolée. La radiographie pulmonaire était sans anomalie. Les échographies-doppler abdominale et des membres inférieurs ne mettaient pas en évidence de thrombose. L'échocardiographie transthoracique visualisait un volumineux thrombus ventriculaire droit, peu mobile, d'allure récente de 10x14x33 mm (4620 mm<sup>3</sup>) (Fig. 1). L'oreillette droite était libre. La patiente était transférée en réanimation pédiatrique pour surveillance et avis cardiopédiatrique spécialisé. Dans l'attente de cet avis, une héparinothérapie à doses curatives avait été débutée (bolus 75 UI/kg puis 20 UI/kg/h), associée à une augmentation des corticoïdes (60 mg/m<sup>2</sup>) et un traitement diurétique par furosémide à 0,5 mg/kg/j.

À l'arrivée en réanimation, elle présentait une insuffisance circulatoire aiguë avec des signes d'hypoperfusion (extrémités froides, marbrures, temps de recoloration cutanée allongé, pouls périphériques faiblement palpés), une tachycardie à 160 bpm, une tension artérielle à la limite inférieure de la normale pour l'âge (90/45(60)) mmHg, sans hypoxémie ni défaillance respiratoire.

Il existait une insuffisance rénale d'allure fonctionnelle avec une urée à 7,4 mmol/L et une créatininémie à 73,9 µmol/L. Les lactates veineux étaient à 2,3 mmol/L, la protéine C réactive (CRP) indétectable. Le bilan hépatique était normal. Le bilan lipidique montrait un cholestérol à 12,9 mmol/L. L'hémostase retrouvait un fibrinogène à 7,8 g/L (normales 1,5-4 g/l), un TP à 100 %, un TCA à

B. Travert (✉) · N. Savy · M. Lang  
Service de réanimation pédiatrique et néonatale, CHU Estaing,  
1, place Lucie Aubrac, F-63000 Clermont-Ferrand  
e-mail : btravert@chu-clermontferrand.fr



**Fig. 1** Image échographique, incidence apicale quatre cavités avant thrombolyse. Légende : VD ventricule droit, VG ventricule gauche. Thrombus ventriculaire droit mesurant 10x14x33 mm

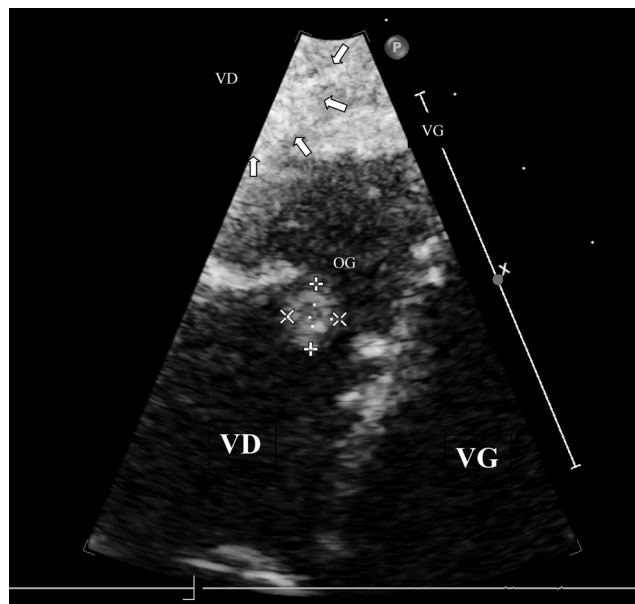
152 s (normales 32-44 s), une héparinémie à 0,2 UI/ml, un facteur V à 173 % (normales 70-120 %), un facteur II à 102 % (normales 70-120 %), un facteur X à 80 % (normales 70-120 %), une antithrombine III à 34 % (normales 80-120 %).

L'échographie transthoracique confirmait la présence du thrombus. Celui-ci s'étendait dans l'infundibulum pulmonaire, entraînant une dysfonction ventriculaire systolique avec une baisse du débit sanguin pulmonaire. Le tableau clinique était donc celui d'un choc cardiogénique obstructif isolé lié à une thrombose ventriculaire droite. Dans cette situation, il était décidé de ne pas réaliser d'angiogramme en raison d'un risque majeur de mobilisation du thrombus.

Pour restaurer les capacités fibrinolytiques et antithrombotiques de notre patiente, une transfusion avec deux plasmas frais congelés (PFC) (20 ml/kg) et un concentré d'antithrombine III humaine (30 UI/kg) étaient administrés. Puis une thrombolyse par voie intraveineuse périphérique par de l'Alteplase (Actilyse®) (0,1 mg/kg IVL puis 0,3 mg/kg/h pendant 3h) était réalisée avec reprise de l'héparine curative au décours. L'hypoalbuminémie était corrigée par la perfusion d'albumine humaine à 4 % (1 g/kg). La corticothérapie était poursuivie par de la Prednisone (60 mg/m<sup>2</sup>/j).

Quelques heures après le début de la thrombolyse, l'enfant se plaignait de douleurs à l'épaule droite associées à une dyspnée, ainsi qu'à une majoration de l'anxiété et de la sensation d'oppression thoracique. Ces signes avaient rapidement disparu.

À H12 post-thrombolyse, les signes de choc avaient totalement disparu. L'échographie cardiaque de contrôle montrait une nette régression du thrombus (5 x 6 mm) (Fig. 2).



**Fig. 2** Agrandissement d'une image échographique, incidence apicale quatre cavités après thrombolyse. Thrombus à H12 mesurant 5x6 mm

À J4, l'échographie était parfaitement normalisée.

À J5, un relais de l'héparine par Fluindione (Previscan) était réalisé, permettant le retour en service de pédiatrie générale à J6. Les perfusions d'albumine furent maintenues jusqu'à stabilisation de l'albuminémie au-dessus de 20 g/l pour minimiser le risque de récurrence et un traitement par mycophénolate-mophétyl (Cellcept) fut initié pour abaisser le seuil de corticodépendance.

Le bilan de thrombophilie réalisé à distance était négatif : homocystéinémie normale, absence de résistance à la protéine C activée, absence d'anticorps antiphospholipides et antithrombine III normale durant les phases de rémission. La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion réalisée à distance était normale.

À deux ans d'évolution, elle présente actuellement un syndrome néphrotique corticosensible corticodépendant à haut niveau avec une toxicité forte des corticoïdes (arrêt de croissance, aspect cushingoïde). Son traitement comprend du mycophénolate-mophétyl, de la ciclosporine, de la prednisone et de la fluindione. Il n'y a pas eu de récurrence de thromboses et l'échographie cardiaque est normale. La fluindione a été poursuivie devant la fréquence importante des récurrences. L'indication d'une ponction biopsie rénale n'a pas été retenue au vu de la corticosensibilité.

La survenue d'un événement thromboembolique est rare dans la population générale pédiatrique (0,05-14 pour 10 000 enfants) [2], mais sa fréquence augmente dans certaines pathologies comme le syndrome néphrotique, dont elle représente une complication majeure pouvant menacer

le pronostic vital. Sa fréquence globale chez les enfants porteurs d'un syndrome néphrotique est de 1 % à 9 % [3,4]. Elle varie selon le type de syndrome néphrotique, avec une incidence particulièrement élevée en cas de glomérulonéphrite extramembraneuse (25 %) [3] ou de syndrome néphrotique congénital (13%) [4], ce qui n'était pas le cas chez notre patiente. L'incidence devient très élevée (26,9%) en cas de recherche systématique d'embolie infraclinique par une scintigraphie pulmonaire. Les thromboses semblent survenir préférentiellement dans les premières semaines d'évolution du syndrome néphrotique [3], mais il n'est pas exceptionnel qu'elles surviennent durant la rémission (10 % des cas).

Par ordre de fréquence, les thromboses veineuses périphériques des membres inférieurs et des membres supérieurs sont prépondérantes, puis viennent les embolies pulmonaires et les thromboses des veines rénales [3]. Des localisations plus rares sont possibles, notamment des thromboses veineuses cérébrales et des thromboses artérielles. Les thromboses cardiaques sont les plus exceptionnelles et les quelques cas pédiatriques décrits sont souvent asymptomatiques [5,6].

Dans les rares séries pédiatriques rapportées, la mortalité est de 10 % [7], liée aux embolies pulmonaires massives et aux atteintes cérébrales. Les thromboses cardiaques exposent aux risques de troubles du rythme, de choc cardiogénique obstructif et d'embolies pulmonaire ou systémique. Le risque d'embolie est d'autant plus important que le thrombus est volumineux [8] (volume du thrombus > 225 mm<sup>3</sup>).

Parmi les facteurs de risques classiques de la maladie thromboembolique, on dénombre les antécédents personnels et familiaux, l'immobilisation et la chirurgie [2], qui étaient absents chez notre patiente. Son âge (7 ans) ne la prédisposait pas à développer une thrombose. En effet, en dehors d'un pic d'incidence dans la première année de vie, on constate une augmentation lente et progressive du risque thrombotique avec l'âge, majoritairement marquée à la puberté (âge > 12 ans) pour rejoindre le risque de la population adulte [3]. Néanmoins, notre patiente présentait plusieurs facteurs de risques. D'une part, la récurrence du syndrome néphrotique et d'autre part, des facteurs de risques associés, tels que l'utilisation des diurétiques [9], une albuminémie inférieure à 25 g/l, une hypovolémie, un taux de fibrinogène et de facteur V élevés, une protéinurie massive [10], un cholestérol élevé et une thrombocytose [7]. La glomérulonéphrite extramembraneuse et le syndrome néphrotique secondaire, qui sont les facteurs de risques supplémentaires liés au syndrome néphrotique [3], étaient absents. De plus, la patiente ne présentait aucun facteur de risque spécifique de thrombose cardiaque telle la présence d'un matériel étranger, comme un cathéter veineux central, a fortiori si celui-ci présente une infection [11].

Au plan physiopathologique, de multiples anomalies de la coagulation ont été décrites dans le syndrome néphrotique. Elles ont pour effet de modifier la balance de la coagulation

dans le sens d'une hypercoagulabilité. Comme chez cette patiente, on constate une augmentation des facteurs procoagulants (fibrinogène, facteurs V et VIII) [5] par augmentation de la synthèse hépatique. L'hyperfibrinogénémie pourrait être un déterminant majeur de l'hypercoagulabilité, en augmentant la quantité de fibrine produite et la viscosité sanguine et en favorisant l'agrégation plaquettaire et érythrocytaire.

Par ailleurs, il existe une baisse des facteurs anticoagulants comme l'antithrombine III (retrouvée dans notre cas) ou les protéines C et S [4,12]. La baisse du taux d'antithrombine III est corrélée à la protéinurie et accroît probablement l'hypercoagulabilité [12]. De plus, une antithrombine III basse diminue l'efficacité de l'héparine. De même, on peut noter la baisse de l'activité fibrinolytique par baisse du plasminogène et l'augmentation de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène [4,12] ainsi qu'une hausse de l'activation et de l'agrégation plaquettaire [4,12].

Au total, l'augmentation de facteurs procoagulants associée à la baisse de certains facteurs anticoagulants constitue le risque thrombogène du syndrome néphrotique.

En complément des données biologiques du risque prothrombogène, les stratégies d'imagerie pour la recherche des thromboses classiques sont bien étudiées. L'angioscanner représente en règle générale le gold standard du diagnostic d'embolie pulmonaire, mais nécessite un transport qui, dans notre situation, risquait d'aggraver la patiente instable. L'échocardiographie en revanche est disponible au lit du patient. Son utilisation est de plus recommandée en cas de forte suspicion d'embolie pulmonaire chez un patient instable : la présence d'une dysfonction ventriculaire droite dans cette population suffit pour débiter la thrombolyse chez l'adulte [11] comme chez l'enfant [13], car cette dysfonction représente un marqueur de mauvais pronostic, même en l'absence d'instabilité hémodynamique [14]. Dans notre cas, la gravité du tableau (choc cardiogénique débütant, baisse du débit sanguin pulmonaire, volume important du thrombus et localisation ventriculaire droite avec extension à l'infundibulum pulmonaire) laissait craindre l'apparition d'une embolie pulmonaire massive menaçant le pronostic vital immédiat. Il a donc été décidé de débiter une thrombolyse sur les seules données de l'échocardiographie. La surveillance échographique seule a ensuite permis de suivre l'involution du thrombus en trois jours, le tout sans prendre le risque de déplacer la patiente.

En termes thérapeutiques, si la prise en charge immunosuppressive du syndrome néphrotique est bien codifiée, le traitement anticoagulant curatif et préventif des complications thrombotiques l'est beaucoup moins.

Le traitement curatif de première ligne se base sur l'héparine non fractionnée ou les HBPM. Chez l'adulte, la thrombolyse est validée en cas d'embolie pulmonaire avec état de choc [15]. Il n'existe pas de référentiel pédiatrique validé sur les indications de la thrombolyse chez l'enfant. Le recours à

ce type de traitements se discute au cas par cas, en s'aidant des référentiels adultes. Les schémas thérapeutiques varient selon les auteurs (Tableau 1). Plusieurs séries pédiatriques dans des contextes spécifiques rapportent une efficacité de la thrombolyse (55 % à 97 %) [16,17], d'autant meilleure en cas de thrombose récente ou de localisation artérielle [17]. Notre observation permet de corroborer ces données.

Le taux de complications hémorragiques majeures de la thrombolyse varie de 10 % à 40 % [16] Le profil de tolérance semble néanmoins meilleur avec de faibles posologies (0,01 à 0,06 mg/kg/h) [17]. Le respect des contre-indications (Tableau 2) [18] est capital pour minimiser les risques de saignements secondaires. En l'absence d'études randomisées, la posologie optimale reste mal définie et plusieurs schémas d'administration ont été compilés dans la dernière revue pédiatrique de l'American College of Chest Physicians [19].

La prévention des récurrences se base sur les traitements antivitamin K pour une durée variable selon les auteurs et selon le profil évolutif des patients. Le traitement n'a pas été interrompu chez notre patiente en raison de la gravité du tableau initial et des rechutes très fréquentes du syndrome néphrotique. Malgré les perturbations de la cascade de la coagulation et la variabilité de la protidémie, l'équilibration

du traitement antivitamin K grâce à un dispositif d'autocontrôle (tests d'INR CoaguChek<sup>®</sup> laboratoire Roche) a été relativement aisée. Aucun événement hémorragique n'a été à déplorer jusqu'à présent.

Enfin, si le traitement prophylactique ne fait pas encore l'objet d'un consensus, certains auteurs le recommandent [20] pour les patients les plus à risque [21] (facteurs de risques additionnels, protéinurie massive persistante, glomérulonéphrite extramembraneuse). De même, la supplémentation en facteurs anticoagulants fait débat (concentré d'antithrombine III ou plasma frais congelés). En effet, le niveau d'antithrombine III semble corrélé avec la réponse aux corticoïdes lors de la mise en rémission [22]. Si une antithrombine effondrée est un facteur de risque de thrombose, quelle place doit-elle prendre dans la stratégie thérapeutique tant curative que préventive des thromboses ? L'absence d'objectif de dosage résiduel et de schéma d'administration adapté, ainsi que la variabilité d'incidence des thromboses selon les méthodes diagnostiques rendent les études évaluant l'intérêt de l'antithrombine III d'interprétation délicate. Des études de grande envergure permettraient de préciser la place de ces produits en prévention comme dans le traitement des thromboses constituées.

Au total, la thrombose cardiaque est une localisation rare du syndrome néphrotique. La régression rapide des signes de choc et d'insuffisance cardiaque droite au cours de la thrombolyse, ainsi que la normalité de la scintigraphie pulmonaire lors du suivi de notre patiente, indiquent que notre stratégie a été efficace. Ainsi, en cas d'instabilité hémodynamique en rapport avec une thrombose intracardiaque confirmée échographiquement, la thrombolyse intraveineuse doit être envisagée.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2012) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 28:415–26
2. Parker RI (2010) Thrombosis in the pediatric population. *Crit Care Med* 38(2 Suppl):S71–5
3. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al (2009) Epidemiology and Risk Factors for Thromboembolic Complications of Childhood Nephrotic Syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) Study. *J Pediatr* 155:105–10
4. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE (2012) Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome-Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:513–20
5. Raj M, Ramakrishnan A, Shenoy P, et al (2006) Asymptomatic right atrial thrombus in a case of nephrotic syndrome. *J Nephrol* 19:825–7
6. Weisz W, Kemper MJ, Weil J, Müller-Wiefel DE (2014) Asymptomatic intracardiac thrombus in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 17:287–9

**Tableau 1** Comparaisons entre les schémas thérapeutiques de thrombolyse utilisés dans notre cas et dans la littérature

Cas clinique	Atleplase <sup>®</sup> (actilyse)	0,1 mg/Kg IVL puis 0,3 mg/kg/h pendant 3h
	Héparine non fractionnée	Bolus 75 UI/kg puis 20 UI/kg/h
Monagle (2012)	Atleplase <sup>®</sup>	0,5 mg/kg/h pendant 6h
Wang J (2012)		0,01-0,06 mg/kg/h (durée variable)

**Tableau 2** Contre-indications à la thrombolyse. D'après [23]

Contre-indications à la thrombolyse
Plaquettes < 100 G/l
Fibrinogène < 1 g/l
Prématurité < 32 SA
Septicémie
Saignement actif
Crise convulsive datant < 48 h
Procédure invasive datant < 3 j
Anoxo-ischémie sévère datant < 7 j
Chirurgie datant < 10 j
Hémorragie majeure datant < 10 j

6. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, et al (2014) Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol* 18:803–13
8. John JB, Cron SG, Kung GC, Mott AR (2007) Intracardiac Thrombi in Pediatric Patients: Presentation Profiles and Clinical Outcomes. *Pediatr Cardiol* 28:213–20
9. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol* 15:74–8
10. Orth SR, Ritz E (1998) The Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 338:1202–11
11. Yang JY, Williams S, Brandão LR, Chan AK (2010) Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 21:301–7
12. Singhal R, Brimble KS (2006) Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 118:397–407
13. Patocka C, Nemeth J (2012) Pulmonary embolism in pediatrics. *J Emerg Med* 42:105–16
14. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al (2000) Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* 101:2817–22
15. Members AF, Konstantinides SV, Torbicki A, et al (2014) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35:3033–73
16. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, et al (2011) Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 139:682–8
17. Wang M, Hays T, Balasa V, et al (2003) Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:379–86
18. Hellgreen M, et al (2002) Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 88:157–8
19. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al (2012) Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2\_suppl):e737S-e801S
20. Zaffanello M, Brugnara M, Fanos V, Franchini M (2009) Prophylaxis with AT III for thromboembolism in nephrotic syndrome: why should it be done? *Int Urol Nephrol* 41:713–6
21. Glasscock RJ (2007) Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol JASN* 18:2221–5
22. Zaffanello M, Franchini M (2007) Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: A rare but serious complication. *Hematology* 12:69–73
23. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al (2002) Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 88:157–8