

Case report

Thrombose veineuse cérébrale en tout début de grossesse avec déficit en protéine S: une association assez rarement diagnostiquée en zone tropicale: à propos d'un cas

Cerebral venous thrombosis during early pregnancy due to protein S deficiency: a rarely diagnosed association in the tropics, about a case

Maouly Fall^{1,*}

¹Service de Médecine Interne, CHN de Pikine, Dakar, Sénégal

^{*}Corresponding author: Maouly Fall, Service de Médecine Interne, CHN de Pikine, Dakar, Sénégal

Mots clés: Thrombose veineuse cérébrale, protéine S, grossesse jeune, héparinothérapie

Received: 12/05/2015 - Accepted: 29/07/2015 - Published: 27/04/2016

Résumé

L'association thrombose veineuse cérébrale et grossesse jeune avec déficit en protéine S demeure exceptionnelle. Nous rapportons l'observation de Mme M D 20 ans, Sénégalaise, sans antécédents particuliers connus, admise pour hémiparésie gauche, céphalées, vomissement. Le tout dans un contexte de grossesse jeune de 12 semaines d'aménorrhée. Le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale est posé sur la base des résultats du scanner cérébral. La recherche étiologique retrouve un déficit en protéine S à un taux d'environ 40% (60-124) à trois reprises sur des intervalles de temps assez considérables. Elle est traitée avec de l'enoxaprine sodique. Il y avait une bonne évolution clinique et radiologique après un recul de plus deux ans avec une issue heureuse de la grossesse et de l'accouchement. La thrombose veineuse cérébrale est très rare au premier mois de la grossesse. Elle nécessite une recherche étiologique exhaustive et l'instauration rapide un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire.

S

Pan African Medical Journal. 2016; 23:243 doi:10.11604/pamj.2016.23.243.7048

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/243/full/>

© Maouly Fall et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Cerebral venous thrombosis associated with protein S deficiency during early pregnancy remains exceptional. We report the case of Mrs. D., a 20 year-old Senegalese woman with no significant medical history, admitted with left hemiparesis, headache, vomiting. All of this took place in a context marked by early pregnancy (12 weeks of amenorrhoea). The diagnosis of cerebral venous thrombosis was made on the basis of CT brain scan results. Etiological research showed protein S deficiency at a rate of about 40% (60-124), three times over quite considerable time intervals. She was treated with enoxaparin sodium. The clinical and radiological outcome was good following two-year follow-up with a successful outcome of pregnancy and delivery. Cerebral venous thrombosis is very rare during the first month of pregnancy. It requires an exhaustive etiological research and the rapid induction of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin.

Key words: Cerebral venous thrombosis, protein S, early pregnancy, heparin treatment

Introduction

La thrombose veineuse cérébrale est une maladie rare mais grave. Elle est fréquente durant la grossesse et le post-partum et fait partie des principales causes de mortalité durant ces périodes. Les facteurs de risque incriminés sont nombreux et sont souvent intriqués surtout durant la période péri-partum surtout en zone tropicale. Nous rapportons un cas de thrombose veineuse cérébrale associée à un déficit en protéine S chez une jeune femme sénégalaise porteuse d'une grossesse de 12 SA.

Patient et observation

Mme M D âgée de 20 ans, primigeste, nullipare, sans antécédents pathologiques particuliers personnels ou familiaux connus et sans notion de contraception, admise au service de Médecine Interne du Centre Hospitalier National de Pikine pour déficit moteur partiel de l'hémicorps gauche avec céphalées et vomissements dans un contexte d'aménorrhée d'environ 1 mois.

Nous apprenions que deux semaines auparavant Mme M D était hospitalisée dans un centre de santé pour méningite supposée et elle était traitée par des antibiotiques (2 g de Claforan pendant 10 jours) sans examens complémentaires réalisés. Devant l'absence d'amélioration elle était référée à l'hôpital. L'examen à l'admission retrouvait un état général passable, des conjonctives normo colorées. Il n'y avait pas de signes de déshydratation ou de dénutrition ni d'oedème des membres inférieurs. Les constantes hémodynamiques étaient bonnes : PA à 120/80 mmHg, température : 36°8, pouls : 82 battements par minute, FR : 16 cycles par minutes et la glycémie capillaire : 0,81 g/L. La conscience était bonne avec un score de Glasgow à 15/15 mais il y avait une dysarthrie avec quelques troubles de la mémoire à type d'oublis.

Nous notions une hémiparésie gauche à prédominance brachio-faciale cotée à 3/5 au membre supérieur. Les ROT étaient diminués et il y avait un signe de Babinski à gauche. Il n'y avait ni troubles de la sensibilité ni troubles trophiques. Nous notions un flou visuel avec une acuité visuelle à 8/10 et une discrète raideur de la nuque sans autres signes méningés. Le reste de l'examen était sans particularité. La tomodensitométrie cérébrale avec et sans injection de produit de contraste mettait en évidence une thrombose cérébrale extensive intéressant les sinus sagittal supérieur et latéral droit associé à un infarctus veineux postéro-central droit (Figure 1, Figure 2, Figure 3, Figure 4). L'échographie obstétricale retrouvait un sac gestationnel avec signe de vitalité confirmant une grossesse d'environ 12 semaines d'aménorrhée. La radiographie des poumons était normale. La numération globulaire, l'ionogramme, le bilan

rénal, la glycémie, les transaminases étaient normaux. Le bilan auto-immun (Ac Anti Nucléaire, Ac Anti ECT, Ac Anti Phospholipides) était normal. Les sérologies rétrovirale, rubéolique, toxoplasmique, syphilitique étaient normales. Elle était du groupe sanguin BB+ et porteuse de l'AgHbS. On notait un léger syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 28,7 mg/L et une VS accélérée à 52/90. Le TP était de 83,9%, l'INR à 1,10 et le TCA à 31 secondes (pour un témoin à 32 secondes). Le dosage chromogénique de la protéine C activée retrouvait une valeur de 86% (64-128). Le dosage chromométrique de la protéine S activée retrouvait une valeur de 40% (60-124). Le dosage chromogénique de l'antithrombine III activée retrouvait de 105% (79-131). Un traitement à base d'énoxaparine sodique 0,6 UI toutes les 12 heures en SC et Ceftriaxone 2g en IVD était débuté. Nous associons à ce traitement des antalgiques, un antiémétique avec la rééducation motrice. A J+4 l'évolution était stationnaire et la CRP augmentait à 69,2 mg/L et la VS à 62/92 et les signes fonctionnels persistaient. Un fond d'oeil était normal et ne montrait surtout pas de signes ophtalmologiques en faveur d'une HIC. Une ponction lombaire prudente montrait un liquide clair avec un taux de protéines à 0,16 g/L, une glycorrachie à 0,55 g/L avec moins d'un leucocyte et moins d'une hématie par mm³. Le même traitement est maintenu. A J+5 la patiente signale des douleurs pelviennes ce qui motivait un avis en gynécologie où une nouvelle échographie obstétricale objectivait toujours une grossesse viable de 12 SA.

L'avis gynécologique concluait à une menace d'avortement ce qui nécessitait une mise sous Utrogestan, Spasfon et Amoxicilline. A J+17 les signes cliniques disparaissaient. Il persistait seulement une légère parésie du membre supérieur gauche. A J+20 elle sortait de l'hôpital avec un traitement à base d'énoxaparine sodique (0,6 UI toutes les 12 heures en SC), d'antalgique, d'antibiotique per os avec surveillance de la crase sanguine, de la CRP et de la VS. Du fait de la grossesse nous n'avions pas voulu faire un scanner cérébral de contrôle. A M+4 nous diminuons les doses d'énoxaparine sodique à 0,4 UI par jour et la numération globulaire était normale, le TP à 94,5% et la CRP à 12 g/L. A M+6 l'évolution était favorable, le déficit moteur disparaissait et le bilan de la crase sanguine était normale et la CRP négative. A M+10 la patiente était revue en consultation neurologique avec un bébé de un mois environ et ils étaient tous les deux bien portant. Elle était sous énoxaparine sodique à dose iso jusqu'à 3 mois du post-partum et le scanner cérébral de contrôle réalisé après l'accouchement était normal. Le dosage de la protéine S fait 3 mois après l'accouchement montrait une valeur de 42% (60-124) et à 1 an après l'accouchement à 39% (60-124) en l'absence de prise d'anti vitamine K. L'interrogatoire ne retrouvait pas de notion de thrombose veineuse récidivante dans la famille. Elle devait repasser en gynécologie pour une contraception purement progestative. Après un recul d'un an, jour pour jour, nous admettons qu'il s'agit

d'une thrombose veineuse cérébrale avec déficit en protéine S au cours d'une grossesse.

Discussion

La gravido-puerpéralité est une circonstance classique de survenue d'accidents thromboemboliques. En effet apparaît, au cours de la grossesse, un état d'hypercoagulabilité lié un déséquilibre entre systèmes de coagulation et fibrinolyse. La survenue d'une TVC au cours de la grossesse semble beaucoup plus rare. Les 3/4 des accidents thrombotiques surviennent en effet dans le post-partum. Les TVC surviennent le plus souvent au décours d'un accouchement normal et jusqu'à dix semaines après l'accouchement, avec un pic de fréquence entre le quatrième et 21^e jour. Cependant, il existe des cas plus précoces survenant le jour même de l'accouchement et d'autres beaucoup plus tardifs [1,2]. Une large série américaine portant sur 1440000 accouchements sur une période de deux ans retrouvait 170 cas de TVC du péri-partum, soit une incidence de 11,6 pour 100000 accouchements [3]. Mais, à notre connaissance, il est extrêmement rare qu'une TVC survienne en tout début de grossesse comme c'est le cas chez notre patiente.

Le tableau clinique des TVC est extrêmement varié et souvent trompeur comme en témoigne la diversité des symptômes et signes cliniques rencontrés [4]. À la différence des accidents artériels, le mode de début des TVC est très variable: subaigu dans 50% des cas (entre 2 et 30 jours), aigu dans 30% des cas (< 2 jours) et chronique dans 20% des cas. Selon le regroupement des symptômes, quatre présentations principales des TVC peuvent être décrites: la plus fréquente est dominée par les signes focaux (déficit constitué, transitoire et/ou crise comitiale) isolés ou associés à des signes d'hypertension intracrânienne (HIC), voire des troubles de la conscience; la deuxième est celle d'hypertension intracrânienne isolée associant céphalées, oedème papillaire et éventuellement paralysie du VI; la troisième est celle d'une encéphalopathie diffuse caractérisée essentiellement par des troubles psychiques, une confusion ou un coma associés éventuellement à des crises comitiales; la dernière est à part puisqu'il s'agit de la thrombose du sinus caverneux caractérisée par l'association d'un chémosis et d'une ophtalmoplégie douloureuse.

Ces quatre tableaux cliniques regroupent le plus grand nombre de TVC mais certaines se manifestent par des formes trompeuses ou paucisymptomatiques: symptômes transitoires à type de crise comitiale isolée, d'accident ischémique transitoire ou d'aura d'allure migraineuse; troubles psychiatriques ou céphalée isolée. Ce tableau de céphalées comme seul symptôme de la thrombose veineuse cérébrale avec une tomodynamométrie et une ponction lombaire normales a été trouvé dans 14% des cas sur une série de 123 patients [5]. Chez notre patiente la ponction lombaire, revenue normale par ailleurs, s'est justifiée par la notion d'hospitalisation antérieure pour méningite supposée, la persistance de la symptomatologie fonctionnelle, l'absence de signe d'HIC au fond d'oeil. Mais à la lumière de nos explorations nous affirmons que le diagnostic supposé de méningite était fausse. Cela témoigne de l'éternelle difficulté de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades en zone tropicale aggravée surtout par le manque de ressources humaines qualifiées et de plateaux techniques adéquats.

Le diagnostic étant posé, chez notre patiente par le scanner cérébral, il restait de résoudre l'épineux problème de l'étiologie. Cela s'avérait difficile du fait de la présence d'une grossesse jeune chez notre patiente. Il est très fréquent que plusieurs causes ou facteurs favorisants soient associés ce qui implique la nécessité d'un bilan

étiologique complet systématique même en cas d'étiologie apparemment évidente [4]. La grossesse (en fait le post-partum) et la contraception orale estroprogestative rendent compte du pic d'incidence des TVC chez la femme jeune. Elles sont de fréquents facteurs favorisants, même en l'absence de thrombophilie associée. La recherche d'une thrombophilie doit faire partie du bilan de toute TVC car le risque de thrombose augmente particulièrement lorsqu'elle est associée à d'autres facteurs comme par exemple la phase puerpérale ou la contraception orale [6]. Leur identification est également importante pour la prévention des thromboses veineuses lors des situations à haut risque thrombotique, que ce soit pour le patient ou les apparentés concernés. Les déficits constitutionnels en inhibiteur de la coagulation sont décrits depuis longtemps comme pouvant être associés à la survenue d'une thrombose, que ce soit le déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S.

La protéine S, qui est une protéine plasmatique, vitamine K-dépendante, sert comme cofacteur pour la protéine C activée. La prévalence du déficit héréditaire en protéine S est estimée à 1 pour 29 000 dans la population générale [7]. Approximativement, 30 à 40% de la protéine S est libre dans le plasma et approximativement 60 à 70% sont liées à la protéine C4b (C4b-BP). La dernière est inactive, sur le plan fonctionnel, comme cofacteur pour la protéine C [8,9]. La baisse en protéine S libre, provoquée soit par une distribution anormale entre la protéine S libre et la protéine S liée à la C4b-BP ou provoquée par une diminution de la protéine S totale, augmente le risque thromboembolique [9]. L'étiologie des déficits en protéine S retrouve deux grands cadres nosologiques les déficits constitutionnels et les déficits acquis. Cette dernière situation n'est probablement pas le cas chez notre patiente d'autant plus que la protéine S restait effondrée 1 mois après la grossesse et en dehors de toutes autres situations pouvant expliquer un déficit de la protéine S malgré le discret syndrome inflammatoire biologique noté. Aussi signalons nous qu'il n'y avait pas de foyer infectieux patent noté ni de signes d'atteinte systémique. L'expression clinique des déficits constitutionnels en PS est très comparable à celle des déficits en PC. La seule différence clinique réside en une seule grande fréquence de thromboses artérielles par rapport aux déficits en AT III et PC [10]. Le déficit en protéine S est à l'origine d'un risque accru de thrombose illustré par l'étude de Nordström et al [11].

Dans cette étude l'incidence annuelle de première thrombose veineuse chez les porteurs est cinq fois plus élevée que dans la population générale. Cette première thrombose siège aux veines profondes dans 60% des cas, aux veines superficielles dans 27% et aux artères dans 13%. Vingt pour cent des porteurs ont une thrombose avant l'âge de 40 ans [12,13] comme notre patiente. Le déficit en PS, comme la plupart des thrombophilies héréditaires, est souvent associé à des localisations inhabituelles: veines rénales [14], cérébrales [15] et portales [16]. Dans notre observation nous retenons que la cause de cette thrombose veineuse était un déficit en protéine S. Certaines causes d'hypercoagulabilité ont été éliminées (déficit en protéine C, déficit en anti-thrombine III, anticorps antiphospholipides et anticorps antinucléaires négatifs). De plus notre patiente est jeune, non tabagique, sans notion de prise de contraception orale. Notre observation est à notre connaissance la première qui décrit une thrombose veineuse cérébrale en tout début de grossesse avec déficit en PS. Cette association assez rare nous a posé un problème thérapeutique et de surveillance du fait de la contre-indication des AVK durant la grossesse. Mais également du fait de l'utilisation de l'HBPM sur plusieurs mois en extra hospitalier si nous savons qu'en zone tropicale les patients ne peuvent se payer un déplacement quotidien à l'hôpital ni les soins d'un personnel à domicile. Finalement, bien que nous rapportions cette observation rare, que nous ayons trouvé

un déficit en protéine S, nous pensons que la cause de cette thrombose peut être encore discutée. En effet, certaines causes d'hypercoagulabilité n'ont pas été formellement écartées à savoir un déficit en facteur V Leiden, des mutations des gènes de la prothrombine, des facteurs II et V, une résistance à la protéine C activée et une hyperhomocystéinémie.

Conclusion

A travers cette observation, nous rapportons une étiologie rare de TVC en tout début de grossesse qui est le déficit isolé en PS qui semble être idiopathique et dont le pronostic à moyen et long terme est fonction du traitement anticoagulant qui a fait la preuve de son efficacité. Le déficit en protéine S est présenté ici sous une de ses formes inhabituelles. La gestion thérapeutique initiale optimale salvatrice a permis un excellent pronostic intra et extra hospitalier.

Conflits d'intérêts

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

L'auteur a contribué à la conduite de ce travail. L'auteur déclare également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Figures

Figure 1: Thrombose du sinus droit

Figure 2: Signe du delta vide

Figure 3: Thrombose du sinus sagittal supérieur

Figure 4: Infarctus veineux postéro-central droit

Références

1. François P, Fabre M, Lioret E, Jan M. Thromboses vasculaires cérébrales au cours de la grossesse et du post-partum. *Neurochirurgie*. 2000 Apr;46(2):105-9. **PubMed | Google Scholar**
2. Ruel M, Monfort JC, Pinta P. Symptomatologie trompeuse des thrombophlébites cérébrales au cours de la grossesse et du post-partum. *Presse Med*. 1986 Sep 13;15(29):1367-8. **PubMed | Google Scholar**
3. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1274-82. **PubMed | Google Scholar**
4. Bousser MG, Barnett HJM. Cerebral venous thrombosis. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. New York, NY: Churchill Livingstone Inc. 1997; 3rd ed: p 623-647. **Google Scholar**
5. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug;76(8):1084-7. **PubMed | Google Scholar**
6. Deschiens MA, Conard J, Horelleou MH, Ameri A, Preter M, Chedru F et al. Coagulation studies, factor V Leiden and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 1996; 27: 338-340. **Google Scholar**
7. Gladson CL, Scharrer I, Hack V, Beck KH, Griffin JH. The frequency of type 1 heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1988 Feb 25;59(1):18-22. **PubMed | Google Scholar**
8. Wiessel ML, Charmantier JL, Freyssinet JM et al. Screening of protein S deficiency using a functional assay in patients with venous and arterial thrombosis. *Thromb Res*. 1990 Jun 1;58(5):461-8. **PubMed | Google Scholar**
9. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. Abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood*. 1986 Feb;67(2):504-8. **PubMed | Google Scholar**
10. Bezeaud A, guillin MC. Le système de la protéine C, protéine S, thrombomoduline en pathologie thrombotique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1990; 2: 9-12. **PubMed | Google Scholar**
11. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis with a defined urban population. *J Intern Med*. 1992 Aug;232(2):155-60. **PubMed | Google Scholar**
12. Houénassi DM, Olory-Togbé JL, Tchabi Y. Thromboses veineuses atypiques multiples révélatrices d'un déficit en PS: à propos d'un cas. *Ann Cardiol Angeiol*. 2005 Aug;54(4):220-2. **PubMed | Google Scholar**
13. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency: a cooperative, retrospective study - Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Jun;16(6):742-8. **PubMed | Google Scholar**
14. Hyung-Kee K, Hyang Hee C, Jong-Min L, Seung H. Thrombose veineuse rénale aiguë, contraceptifs oraux, et déficit en protéine S : intérêt de la thrombolyse in situ. *Ann Chir Vasc*. 2009; 23: 746-754. **Google Scholar**
15. Bahloul M, Chaari A, Khlaf-Bouaziz N, Kallel H, Chaari L, Bouaziz M. Maladie coeliaque, thrombose veineuse cérébrale et déficit en protéine S, une association fortuite? *J Mal Vasc*. 2005 Sep;30(4 Pt 1):228-30. **PubMed | Google Scholar**
16. Draï E, Taillan B, Schneider S, Bayle J, Dujardin P. Thrombose portale révélatrice d'un déficit en protéine S. *Rev Med Intern*. 1992 Nov;13(6):471-2. **PubMed | Google Scholar**

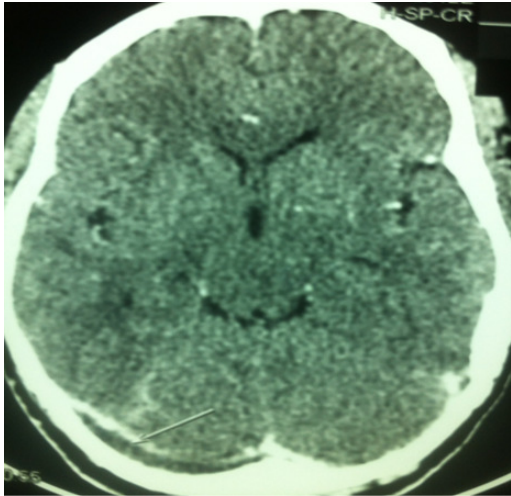


Figure 1: Thrombose du sinus droit

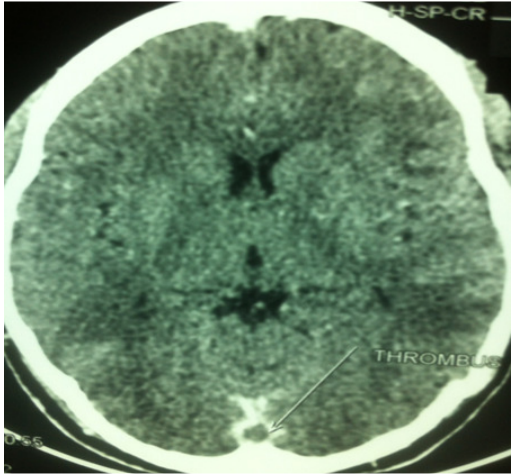


Figure 2: Signe du delta vide

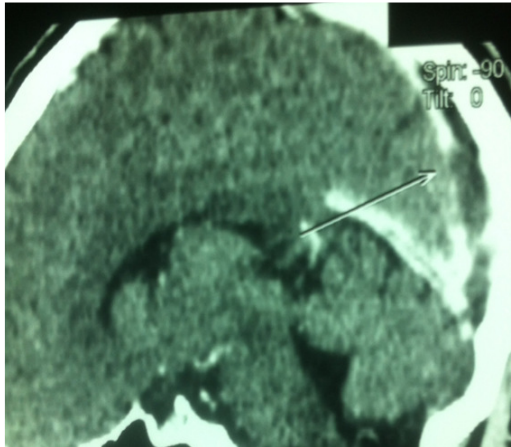


Figure 3: Thrombose du sinus sagittal supérieur

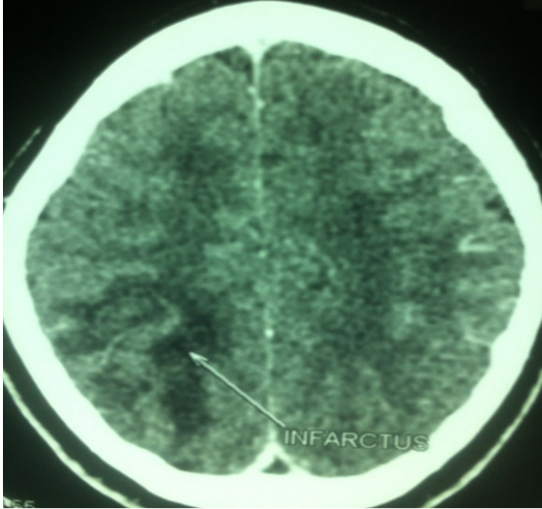


Figure 4: Infarctus veineux postéro-central droit