



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de la place de l'anticoagulation
dans le traitement des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant
secondaires à une infection ORL**

Présentée et soutenue publiquement
le vendredi 6 octobre 2023 à 18 heures
au Pôle Formation
par Juliette ELOY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Assesseurs :

Madame le Docteur Audrey HOCHART

Madame le Docteur Alix MALTEZEANU

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ORL : oto-rhino-laryngologie (**ENT** : ear, nose and throat)

USIP : unité de soins intensifs pédiatriques (**PICU** : pediatric intensive care unit)

TVC : thrombose veineuse cérébrale (**CVT** : cerebral venous thrombosis)

TDM : tomodensitométrie (**CT-scan** : computerized tomography scan)

IRM : imagerie par résonance magnétique (**MRI** : magnetic resonance imaging)

NIHSS : NIH Stroke scale

ACT : anticoagulation therapy

VOIS : Venous Occlusion Imaging Score

IIS : Intracranial Imaging score

Table des matières

Liste des abréviations.....	4
Table des matières	5
Résumé	13
Introduction.....	14
Anticoagulation in pediatric septic cerebral venous thrombosis.....	27
1. Introduction	28
2. Materials and methods.....	29
Endpoint and definitions.....	30
Collected data.....	31
Statistical analysis.....	31
3. Results	32
Population description.....	32
Biological data.....	32
Thrombosis description.....	33
Outcomes	34
4. Discussion	41
5. Figures.....	45
Discussion	49
Conclusion.....	54
Références bibliographiques	55
Annexes.....	59

Résumé

Contexte : Les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) sont les infections les plus fréquentes chez l'enfant. Dans de rares cas, elles peuvent se compliquer d'une thrombose veineuse cérébrale (TVC). La place de l'anticoagulation dans le traitement de ces thromboses est discutée. L'objectif de cette étude était de comparer l'évolution clinique et radiologique des patients ayant présenté une TVC d'origine infectieuse, selon que l'anticoagulation ait été initiée ou non.

Méthodes : Tous les enfants présentant une complication thrombotique veineuse cérébrale secondaire à une infection ORL et adressés au CHU de Lille entre janvier 2012 et décembre 2021 ont été inclus rétrospectivement.

Résultats : 43 enfants âgés de 0 à 16 ans au moment du diagnostic ont été inclus. L'infection associée la plus fréquente était la mastoïdite. Les micro-organismes les plus fréquents étaient *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* et *Fusobacterium necrophorum*. Deux patients sont décédés dans les premiers jours de leur hospitalisation. 23 patients ont reçu une anticoagulation (53%) parmi lesquels un patient a présenté une hémorragie intracrânienne. Un suivi radiologique était réalisé chez 36 patients. Une reperméabilisation totale a été observée chez 16 patients, partielle chez 17 patients. Huit patients ont présenté des séquelles neurologiques.

En cas d'absence de symptôme neurologique à l'admission et en cas de TVC compliquant une mastoïdite, l'évolution clinique et radiologique était favorable sans différence entre les patients anticoagulés ou non. L'anticoagulation n'a pas influencé le taux et la rapidité de reperméabilisation ni la survenue de séquelles.

Conclusion : La TVC d'origine infectieuse est une complication rare, observée chez peu de patients. L'anticoagulation n'est pas systématique. Pour les patients avec une thrombose limitée dans un contexte de mastoïdite, et pour les patients ne présentant pas de symptôme neurologique à l'admission, il semble ne pas y voir d'avantage au traitement anticoagulant. De nouvelles recherches semblent nécessaires sur l'indication spécifique de l'anticoagulation dans la TVC infectieuse de l'enfant.

Introduction

Les pathologies de la sphère ORL constituent les pathologies infectieuses les plus couramment diagnostiquées en pédiatrie. 83% des enfants auront fait une otite moyenne aiguë avant l'âge de 3 ans (1). Elles comprennent notamment la rhinopharyngite, l'otite, l'angine et la sinusite. La rhinopharyngite est une infection virale des voies aériennes supérieures dont les symptômes sont la fièvre, la rhinorrhée, l'obstruction nasale et la toux. L'otite moyenne aiguë est une infection virale ou bactérienne de l'oreille moyenne, faisant souvent suite à une rhinopharyngite. Elle se manifeste chez l'enfant par une otalgie fébrile, et se diagnostique cliniquement devant un aspect bombant et inflammatoire du tympan. L'angine est une infection des amygdales se manifestant cliniquement par une odynophagie fébrile, et se diagnostiquant par l'examen macroscopique des amygdales. Enfin, la sinusite est une inflammation des sinus de la face. Elle se développe dans les suites d'une rhinopharyngite ou depuis un foyer infectieux dentaire. Les symptômes sont peu spécifiques, avec rhinorrhée, obstruction nasale, céphalées, fièvre. Les pathogènes les plus fréquemment mis en cause dans les infections de la sphère ORL sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* et *Moraxella catarrhalis* (2–6).

Ces infections considérées comme bénignes peuvent toutefois se compliquer, a fortiori chez des patients immunodéprimés. Les complications se font essentiellement par contiguïté. Ainsi, la mastoïdite, la méningite, l'abcès rétro ou parapharyngé sont des complications suppuratives locales des infections otologiques et pharyngées. La mastoïdite est une complication de l'otite moyenne aiguë non ou mal

traînée, correspondant au développement de l'infection, d'origine bactérienne, à la base de l'os temporal. Elle se manifeste par une otalgie fébrile, puis l'apparition d'une tuméfaction rétro-auriculaire avec décollement du pavillon de l'oreille. Une méningite, correspondant à l'atteinte inflammatoire des enveloppes méningées, au contact de l'encéphale et de la moelle spinale avec le liquide cébrospinal, se manifeste par des céphalées, de la fièvre, des vomissements et une raideur méningée ou une hypotonie chez le nourrisson. L'abcès rétropharyngé se localise au niveau de la paroi pharyngée postérieure. L'espace rétropharyngé comporte les chaînes ganglionnaires drainant le nasopharynx et l'oreille moyenne. Le torticolis fébrile est un symptôme devant faire évoquer le diagnostic. Un des diagnostics différentiels est l'abcès para-pharyngé, qui fait suite à un foyer infectieux de proximité (7).

Dans de rares cas, ces infections peuvent être à l'origine de complications intracérébrales, parmi lesquelles les thromboses veineuses cérébrales (TVC). Dans une étude multicentrique rétrospective conduite entre 2001 et 2008, l'infection locale (méningite ou mastoïdite) était responsable de 56.6% des cas pédiatriques de TVC (30/53) (8). Dans la littérature, l'infection locale est identifiée comme le premier facteur de risque de TVC chez l'enfant (9–12).

La TVC est une forme rare d'accident vasculaire cérébral, avec 0.67 cas pour 100 000 enfants par an (9). Cette pathologie est probablement sous-diagnostiquée, en raison de formes cliniques peu symptomatiques (13). Il s'agit d'une localisation rare de la maladie thrombo-embolique veineuse, surtout décrite dans le réseau veineux superficiel ou profond, rarement au niveau cérébral. Elle correspond à l'occlusion du flux veineux cérébral par un thrombus, qui peut se localiser au sein d'un ou plusieurs

sinus veineux, ou d'une veine corticale. Le thrombus peut se former à l'occasion de situations pro-thrombotiques, chez des patients ayant ou non des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse, par exemple dans un contexte de maladie inflammatoire ou de troubles de l'hémostase. La stase veineuse, les lésions pariétales et les anomalies de l'hémostase avec hypercoagulabilité sont les facteurs favorisant la formation d'un thrombus, connus sous le nom de triade de Virchow (14–17).

Le système veineux cérébral se compose de veines superficielles corticales qui s'abouchent dans les veines profondes puis dans les sinus veineux localisés au niveau de la dure-mère, et convergent vers la veine jugulaire interne. Les sinus veineux de la voûte du crâne sont les sinus longitudinaux (ou sagittaux) supérieurs et inférieurs, les sinus droits, les sinus transverses et les sinus sigmoïdes. Le confluent des sinus draine le flux veineux du sinus longitudinal supérieur, et du sinus longitudinal inférieur par le sinus droit. Il débouche sur les 2 sinus latéraux (ou transverses) qui vont rejoindre les sinus sigmoïdes au niveau de l'os pétreux, puis l'origine de la veine jugulaire interne. Le calibre du sinus latéral droit est généralement supérieur à celui du sinus latéral gauche. Les sinus de la base du crâne sont les sinus caverneux, drainés dans les sinus pétreux supérieurs et inférieurs. Le sinus pétreux supérieur rejoint le sinus transverse, alors que le sinus pétreux inférieur rejoint la veine jugulaire interne (14,15,18).

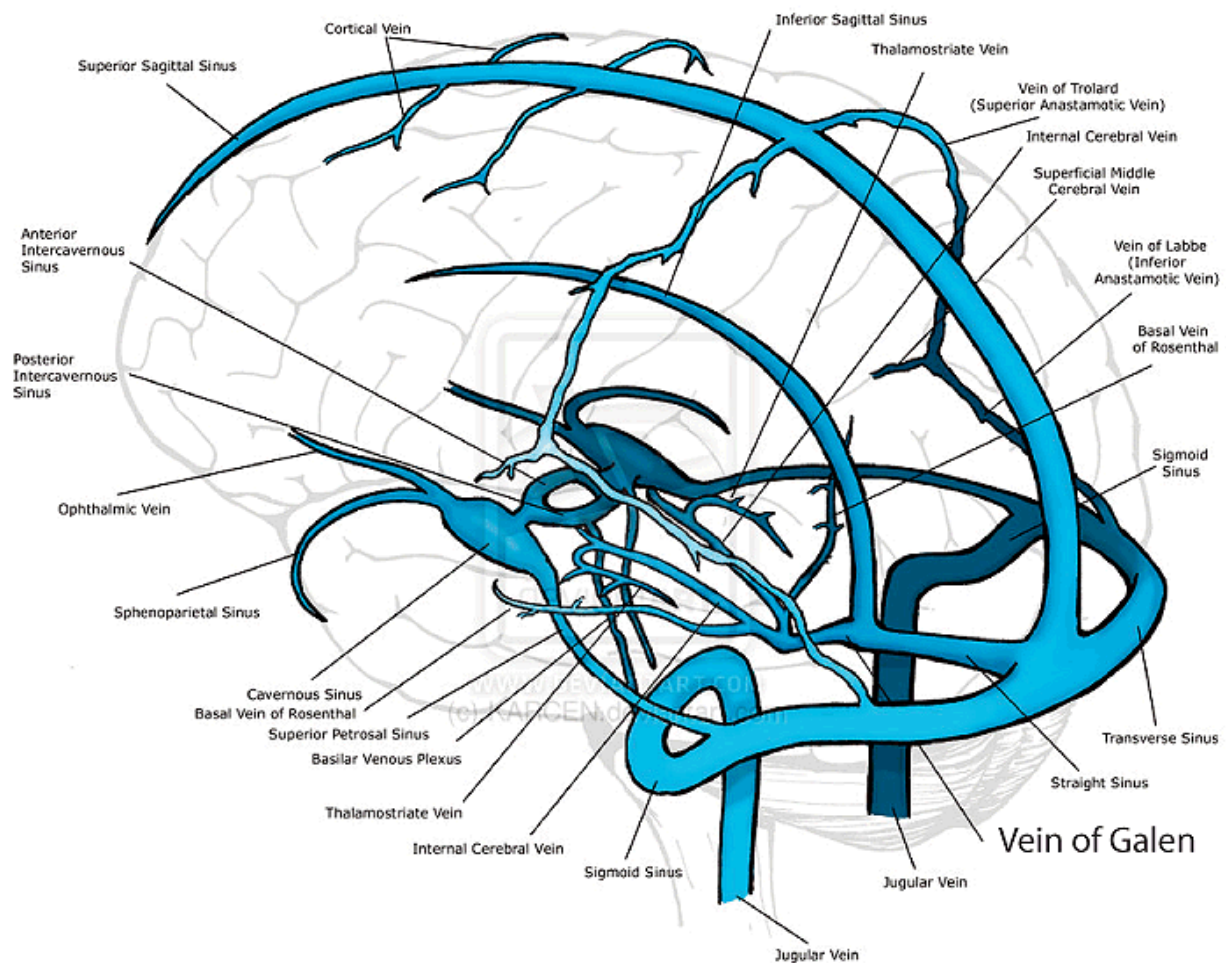


Figure 1 : anatomie du système veineux cérébral. (18)

Les symptômes cliniques d'une TVC sont variés. L'interruption du flux veineux est responsable d'une augmentation de pression veineuse, pouvant évoluer vers des anomalies de perfusion cérébrale, puis un œdème cytotoxique et vasogénique. En cas de persistance de l'occlusion, la thrombose peut se compliquer d'hémorragie. Par ailleurs, l'occlusion des sinus veineux cérébraux peut entraîner des troubles de résorption du liquide cérébro-spinal, normalement absorbé par les granulations de Pacchioni, à proximité du sinus sagittal supérieur. La gêne à la résorption du liquide cérébrospinal est responsable d'une hydrocéphalie, pouvant évoluer vers une hypertension intracrânienne. Alors que certains patients resteront asymptomatiques,

d'autres patients pourront rapporter des céphalées, notamment intenses et permanentes, isolées, ou associées à des épisodes de vomissements notamment matinaux, un flou visuel ou une asthénie. Enfin, les patients peuvent présenter des crises convulsives, ou des troubles de vigilance. En pédiatrie, les présentations cliniques varient également en fonction de l'âge de l'enfant. En effet, chez le nourrisson, le bombement de la fontanelle antérieure peut constituer le premier symptôme d'hypertension intracrânienne. Le risque évolutif de l'hypertension intracrânienne étant l'engagement cérébral, la présence de troubles de conscience et d'un déficit neurologique focal, notamment d'une ophtalmoplégie, sont des critères cliniques de gravité (12,19–21).

Le diagnostic est posé suite à la réalisation d'une imagerie cérébrale avec injection de produit de contraste, par tomodensitométrie (TDM) ou par résonance magnétique (IRM). Elle permet d'affirmer le diagnostic en cas de visualisation du thrombus dans la veine ou le sinus veineux. Elle permet également de rechercher les critères de gravité et de faire le diagnostic étiologique. Le diagnostic tomodensitométrique d'une TVC se fait par le biais de signes directs et indirects. Le plus décrit des signes directs en TDM réalisée avec injection de produit de contraste iodé est le « signe du delta », visible dans le cas d'un thrombus au sein du sinus longitudinal supérieur. Il s'agit d'une zone hypodense, entourée d'une prise de contraste, témoignant du développement d'un réseau veineux collatéral. Le thrombus peut également se manifester dans les premiers jours suivant l'apparition des symptômes, sous la forme d'une hyperdensité spontanée au sein d'un sinus veineux. Les signes indirects pouvant faire évoquer la présence d'une TVC sont la présence d'un œdème cérébral, ou d'infarctus veineux, pouvant évoluer vers une transformation hémorragique. Le diagnostic de TVC par la

réalisation d'une IRM se fera de manière variable, en fonction de la durée d'évolution des symptômes. Dans les premiers jours, le thrombus apparaîtra iso-intense en séquence T1 et hypo-intense en séquence T2. Il évoluera ensuite vers une hyper-intensité T1 et T2. De même, l'IRM pourra mettre en évidence les signes de complication locale, avec l'œdème cérébral et les infarctus veineux. Enfin, seule l'IRM pourra différencier une thrombose d'une anomalie de calibre du sinus veineux, comme une hypoplasie ou une atrésie focale, fréquentes au sein du sinus transverse (22).

Il n'existe pas de score de sévérité validé d'une TVC. La gravité clinique avec les signes d'hypertension intracrânienne et la gravité radiologique avec la constatation de lésions parenchymateuses ou l'extension du thrombus malgré la prise en charge sont actuellement recherchés pour prédire une évolution défavorable. En 2019, Kalita et coll. ont proposé un score basé sur le nombre de sinus thrombosés en IRM, avec 1 point pour chaque sinus, et 3 points en cas d'atteinte du sinus sagittal supérieur. Cette étude n'a pas mis en évidence de corrélation entre un score élevé, et une sévérité clinique ou l'évolution à 6 mois (23). En 2020, Wu et coll. ont proposé le «Venous Occlusion Imaging Score (VOIS) », évaluant l'importance de l'extension de la thrombose, avec 1 point par sinus thrombosé, sauf pour le sinus sagittal supérieur, qui comptait pour 2 points (24). Il était mis en évidence une relation réciproque entre le score VOIS et la sévérité clinique au diagnostic selon le NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, un score de gravité d'un accident vasculaire cérébral) et à 3 mois selon l'échelle de Rankin modifiée (échelle d'évaluation globale du handicap), permettant d'estimer les séquelles fonctionnelles. Le score VOIS était également reproductible entre observateurs. En 2022, Calandrelli et coll. ont travaillé sur le VOIS, ne mettant cette fois pas en évidence de corrélation entre l'extension de la thrombose

et le pronostic clinique (25). Ils ont alors proposé l'« Intracranial Imaging Score (IIS) », score radiologique uniquement, basé sur les infarctissements veineux, les hémorragies, l'effet de masse et l'hydrocéphalie, avec 1 point pour chaque atteinte. L'IIS était corrélé significativement avec la sévérité clinique au diagnostic. Les études sont donc discordantes quant à la valeur prédictive de ces scores radiologiques.

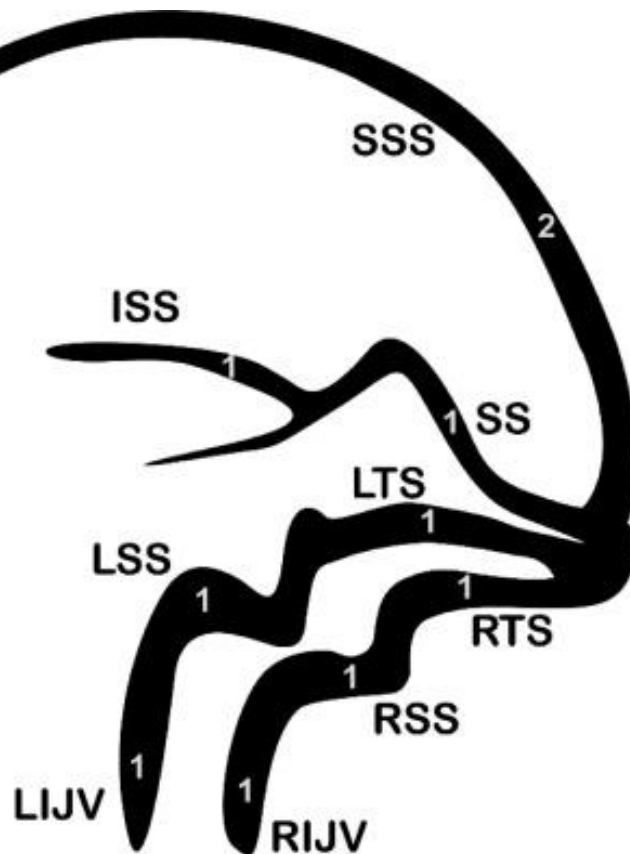


Figure 2 : codification par le score VOIS. (24)

SSS = superior sagittal sinus (sinus sagittal supérieur), ISS = inferior sagittal sinus (sinus sagittal inférieur, SS = straight sinus (sinus droit), LTS = left transverse sinus (sinus transverse gauche), RTS = right transverse sinus (sinus transverse droit), LSS = left sigmoid sinus (sinus sigmoïde gauche), RSS = right sigmoid sinus (sinus sigmoïde droit), LIJV = left intern jugular vein (veine jugulaire interne gauche), RIJV = right intern jugular vein (veine jugulaire interne droite).

La prise en charge d'une TVC repose sur l'anticoagulation, le traitement étiologique, et la prise en charge et la surveillance des complications éventuelles. L'anticoagulation est à débiter dès le diagnostic posé, en l'absence de contre-indication. Chez l'enfant, un bilan de thrombophilie est systématiquement réalisé en l'absence de contexte clinique favorisant, et en particulier en cas de récurrence ou d'antécédent familial de thrombophilie. Il s'agit de rechercher des anomalies du bilan de coagulation, par le temps de Quick, le temps de céphaline activée, le dosage du fibrinogène, de l'antithrombine III, de l'activité de la protéine C et de la protéine S, de la recherche de résistance à la protéine C activée, la recherche d'une mutation du facteur II ou du facteur V Leiden, la recherche d'anticoagulant circulant type lupique, d'anticorps anti-cardiolipine, d'anticorps anti- β 2-GP1, ainsi qu'un dosage de l'homocystéine. Ce bilan de dépistage est celui actuellement réalisé au CHU de Lille, lieu d'inclusion des patients de cette étude (26,27). Il est ensuite complété, si nécessaire, en cas d'anomalie. Les circonstances favorisant décrites en pédiatrie, en dehors des infections loco-régionales, sont les pathologies oncologiques et les hémopathies, notamment en cas de chimiothérapie par L-Asparaginase, les maladies inflammatoires systémiques, les pathologies du globules rouges telles que la drépanocytose ou la thalassémie, le syndrome néphrotique en poussée, avec protéinurie, ou les thrombophilies génétiques ou acquises (10,16,28,29).

La formation du thrombus est due à la présence de lésions endothéliales, d'une altération du flux sanguin et/ou d'une modification des facteurs de coagulation. Les lésions de l'endothélium peuvent être traumatiques, par compression, ou inflammatoires, par les embolies septiques. Le flux sanguin est également altéré en cas de stase veineuse par obstruction due au phénomène infectieux, aggravée par

une hyperviscosité sanguine. Le développement de la thrombose peut être lié à une dissémination hématogène, par embolie septique. Le phénomène embolique s'explique par la présence de veines émissaires, reliant les sinus veineux de la base du crâne aux veines extra-crâniennes, constituant une voie de propagation de l'infection. Enfin, le risque de thrombose est majoré en cas de sepsis, avec un état d'hypercoagulabilité lié à la production de médiateurs pro-inflammatoires, une hypovolémie et une souffrance cellulaire à l'origine d'un œdème (14,17,30).

La définition diagnostique de ces TVC d'origine infectieuse est variable selon les auteurs. Si le syndrome de Lemierre est une forme largement décrite de thrombose veineuse septique, associant une thrombose de la veine jugulaire interne et des embolies septiques, notamment cérébraux et pulmonaires, développée classiquement dans les suites d'une angine bactérienne à *Fusobacterium necrophorum*, les autres cadres nosologiques sont moins précis. La majorité des auteurs décrivent la TVC infectieuse comme une thrombose des veines ou des sinus cérébraux, associée à une infection ORL, par proximité. Une bactériémie n'est pas nécessaire à son diagnostic. Cette définition est commune aux différentes revues de littérature effectuées à ce sujet et référencées dans cette étude (6,8,31,32).

Certains pathogènes sont plus à risque d'engendrer la formation de thrombus, par la production de toxines circulantes. Dans une cohorte française multicentrique de 260 patients admis pour une mastoïdite, Coudert et coll. mettaient en évidence 19.2% (50/260) de *Fusobacterium necrophorum*, et 20% (52/260) de thrombose infectieuse du sinus latéral (33). Parmi les patients ayant présenté une complication thrombotique, 53.8% (28/52) avaient une infection documentée à *F. necrophorum*, permettant

d'évoquer une association statistique. Ces résultats étaient similaires aux conclusions de Narcy et coll., qui rapportaient la présence majoritaire de *F. necrophorum* chez 57% des patients ayant présenté une TVC dans les suites d'une infection de la sphère ORL, et chez qui un pathogène avait été identifié (34). La présence de ce pathogène dans les mastoïdites aiguës ne semblait pourtant pas influencer sur la présentation clinique, sur le pronostic ou sur la durée d'hospitalisation. Toutefois, une revue de la littérature de 2011 à 2020 mettait en évidence l'absence de documentation bactériologique de la majorité des TVC post-infectieuses d'origine otologique en pédiatrie. Lorsque le pathogène était identifié, il s'agissait le plus souvent de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, et *Pseudomonas aeruginosa* (3).

La raison pour laquelle il semble important de prendre en compte l'origine infectieuse de la TVC est liée au pronostic et à l'évolution clinico-radiologique des TVC d'origine infectieuse qui semble différente. Pour exemple, il a été montré dans une étude bi-centrique rétrospective française comprenant 84 patients de moins de 18 ans présentant une TVC quelle que soit son étiologie, que chez les patients avec infection locale, les symptômes neurologiques à l'admission étaient statistiquement moins fréquents (même absents dans 30% des cas), et qu'ils présentaient moins d'hypertension intracrânienne et d'hémorragies. Le temps médian avant reperméabilisation était également significativement plus court, et le taux de reperméabilisation totale plus élevé. Les patients n'avaient aucune séquelle dans 86,5% des cas (34).

Dans le cas précis des TVC post-infectieuses, la prise en charge thérapeutique n'est jusqu'à présent pas codifiée. Si l'anticoagulation est le traitement de choix pour les TVC primitives non infectieuses, son rôle en cas de thrombose infectieuse est moins clair. Aucune étude interventionnelle n'a évalué le bénéfice de l'anticoagulation dans ces cas de thrombose, que ce soit en pédiatrie ou en néonatalogie. Les pratiques thérapeutiques sont adaptées des études menées chez les patients adultes, ou sur des TVC sans caractère infectieux (10,33,35).

La mise en place d'un traitement anticoagulant est controversée, en raison de la constatation d'un phénomène de reperméabilisation spontanée, sans anticoagulation, grâce aux traitements antibiotique et chirurgical adaptés. Ces cas de reperméabilisation spontanée sont particulièrement décrits en cas de thrombose du sinus latéral dans un contexte de mastoïdite. Dans ces infections, la configuration anatomique est favorable au développement de thrombose locale, par proximité avec le sinus veineux transverse et le sinus veineux sigmoïde, du fait de l'ostéite associée. Ces infections sont prises en charge chirurgicalement par mastoïdectomie, et médicalement par antibiothérapie probabiliste puis adaptée. Par ailleurs, l'hypoplasie ou l'atrésie du sinus transverse sont fréquemment décrites, et constituent un diagnostic différentiel de thrombose (8,14,33,34,36).

Dans une revue de la littérature, 63.7% (51/80) des cas rapportés entre 2002 et 2014 comprenaient l'utilisation de traitement anticoagulant chez les patients pédiatriques présentant un syndrome de Lemierre (37). Ces chiffres concordaient avec une autre revue de la littérature réalisée par Wong et coll. sur les cas de TVC d'origine

otologique, avec la mise en place d'une anticoagulation chez 59% (113/190) des patients inclus (31).

En France, le protocole national de diagnostic et de soins sur la TVC de l'enfant recommande depuis 2021 une durée minimale d'anticoagulation de 6 semaines en cas de contexte infectieux local, à condition que le foyer ait régressé (26). Il n'y a pas de différence de prise en charge selon la localisation, la taille du thrombus ou la présentation clinique du patient. L'anticoagulation a pour objectif la reperméabilisation du vaisseau (38). Pourtant, l'absence de reperméabilisation totale n'est pas nécessairement associée à une évolution clinique péjorative. Plusieurs études ont montré une récupération clinique totale, sans reperméabilisation complète, et plusieurs études ont montré une reperméabilisation totale sans utilisation d'anticoagulation, ou pour une très courte durée (8,31,33,35,39). Ces chiffres sont discordants selon les auteurs, avec un biais récurrent lié au faible nombre de patients inclus, et à la proportion variable de thromboses d'origine infectieuse dans les cohortes. Les traitements anticoagulants ayant pour effet indésirable majeur une augmentation du risque hémorragique, il semblait pertinent d'évaluer leur intérêt dans la prise en charge de ces pathologies. De nombreuses incertitudes persistent sur l'intérêt du traitement anticoagulant dans les TVC d'origine infectieuse de l'enfant.

Ce travail de thèse porte donc sur une évaluation des pratiques par l'étude rétrospective, descriptive, monocentrique des cas de patients pédiatriques ayant présenté une TVC d'origine infectieuse au CHU de Lille dans les 10 dernières années, ainsi que la place de l'anticoagulation dans leur prise en charge et dans leur évolution clinique et radiologique.

L'objectif principal de ce travail était de comparer l'évolution des patients chez qui un traitement anticoagulant avait été initié, par rapport aux patients qui n'avaient pas reçu d'anticoagulation. Il s'agissait secondairement de mettre en évidence les complications éventuelles de l'anticoagulation en pédiatrie et leur fréquence dans cette cohorte. De même, un travail semblait nécessaire sur l'influence de la localisation ou de l'extension de la thrombose sur l'évolution clinique et radiologique. Enfin il s'agissait d'identifier si l'anticoagulation pourrait être évitée dans certaines de ces situations.

Anticoagulation of septic cerebral venous thrombosis in children

ABSTRACT

Background: ear, nose and throat (ENT) infections are the most common infections found in children. In rare cases, they can be complicated by cerebral venous thrombosis (CVT). It is unclear whether anticoagulation therapy (ACT) is advisable to treat CVT in this context. The aim of this study was to compare the outcome of children presenting with post-infectious CVT, whether ACT was initiated or not.

Methods: We retrospectively included all pediatric patients with CVT complications from an ENT infection and referred to Lille University Hospital between January 2012 and December 2021.

Results: We included 43 children from 0 to 16 years. The most frequent infection was mastoiditis. The most frequent micro-organisms were *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* and *Fusobacterium necrophorum*. 29 patients (67%) were admitted in the intensive care unit. Two patients died within the first days of their hospitalization. ACT was initiated in 23 patients (53%). Among those 23 patients, 1 had an intracranial hemorrhage. In the 41 alive patients, complete recanalization was observed in 16 cases, and partial recanalization in 17 cases. In the absence of neurological symptoms at admission and in cases of CVT complicating mastoiditis, the clinical and radiological course was favorable, without any difference between ACT and non-ACT patients. ACT had no influence over recanalization rate or sequelae.

Conclusion: Infectious CVT is a rare complication, observed in a few patients, with rarely CVT-related symptoms. For patients with limited CVT in the context of mastoiditis, and for patients without neurological symptoms at admission, there seems to be no advantage in ACT. Further research seems necessary on the specific indication for ACT in infectious CVT in children, particularly in the most severe patients.

1. Introduction

ENT infections are the most common infectious diseases in children. Up to 83% of children will have an acute otitis media before the age of 3 (1). These infections, benign most of the time, can be complicated by CVT, especially in patients at risk for thrombophilia or immune deficiency. A complicated ENT infection with meningitis or mastoiditis, is responsible for the majority of CVT cases (12).

CVT is rare in children, affecting 0.67 cases per 100,000 annually, regardless of risk factors (9). It can lead to intra-cranial hypertension, cerebral oedema, venous infarction, intra-cranial hemorrhage, and various brain injuries, with a risk of neurological sequels or death (19,20). Some pathogens, such as *Fusobacterium necrophorum* responsible of Lemierre syndromes, are more likely to cause CVT through the production of circulating toxins (33,40).

In the specific case of infectious CVT, the therapeutic best practice is unclear. While studies recommend early antibiotic treatment and surgical management if possible, ACT use remains a matter of debate. In a literature review conducted by Rebelo et al., 63.7% (51/80) of case reports between 2002 and 2014 mentioned the use of ACT in pediatric patients with Lemierre syndrome (37). Likewise, in a literature review conducted by Wong et al., ACT was used in 59% (113/190) of patients with a CVT-complicated mastoiditis (31). The goal of ACT is the recanalization of the vessel. Since the lack of complete recanalization does not imply a worse clinical outcome, and because several studies showed complete recanalization without the use of ACT, it seemed relevant to evaluate its interest in the management of these complicated ENT infections (8,31,33,35).

Thus, the aim of the study was to study recanalization after thrombosis. Secondary objectives were to study the side-effects of ACT, the rate of neurological

sequelae, the influence of thrombosis and infectious site and symptoms at diagnosis over clinical and radiological outcome.

2. Materials and methods

Study design

We conducted a single center, retrospective, descriptive, cohort study at the Lille University Medical Center over a 10-year period, from January 1st, 2012 to December 31st, 2021. Children admitted in pediatric hospitalization units from the emergency department (ED), or hospitalized in the pediatric intensive care unit (PICU), after an ED visit in a Hospital in northern France (Nord and Pas-de-Calais departments) for the management of an ENT infection complicated with CVT were included. The study database was registered with the French National Data Protection Commission (*Commission nationale de l'informatique et des libertés* (Paris, France); registration number: DEC 23-033).

Patients identification and inclusion criteria

Patients were identified through a request to the Medical Information Department of the Lille University Medical Center. The 10th International Classification of Diseases was used for this request (**Supplementary Table 1**) The file of every patient under 18 years of age with a main diagnosis or an associated diagnosis of acute otitis media (H65-H67), pharyngitis (J36), mastoiditis (H70-H75), sinusitis (J01), meningitis (G00), para or retropharyngeal abscess (J39), and cerebral venous thrombosis (G08) during the study period, in the database of pediatric ED and PICU was reviewed.

Inclusion criteria were the detection of a CVT on brain imaging (i.e., magnetic resonance imaging (MRI) and computerized tomography scan (CT-scan) with injection) associated with an ENT infection in a patient under eighteen years of age.

Exclusion criteria were the absence of CVT, the absence of appropriate brain imaging to verify the presence of CVT or the absence of ENT infection associated with CVT.

Endpoint and definitions

The primary endpoint was the venous recanalization after thrombosis. The secondary endpoints were the neurological sequelae, the side-effects of ACT, the clinical outcomes regarding the infected sites and regarding the presence or not of neurological symptoms at admission.

Infectious CVT was defined as the interruption of venous flow due to a blood clot, in one or several venous sinuses of the brain (14,15). The ENT infections were categorized in 4 groups: mastoiditis, meningitis, sinusitis and pharyngeal abscess. Mastoiditis was defined as the infection of mastoid air cells in a child with a suggestive clinical presentation (6). Meningitis was defined by the presence of meningeal inflammation at lumbar puncture, with documented bacterial infection (41). Sinusitis was defined both clinically and radiologically, by the filling of sinus cavities in a feverish patient (42). Pharyngeal abscess included retropharyngeal and parapharyngeal abscess. Retropharyngeal and parapharyngeal abscess were diagnosed on a CT-scan with injection, by the visualization of a collection in their respective compartment (7).

The extent of the CVT was graded using a standardized and reproducible venous occlusion image score (VOIS; **Figure 1**) (24). During follow-up, recanalization was rated as follows: absence of recanalization in case of persistence of the occlusion in the involved vessel, partial recanalization in case of incomplete recovery of venous flow, with persistence of the clot, and complete recanalization in case of normalization of the brain imaging.

Collected data

The clinical data collected were the personal or family history of thromboembolic disease, of immunodeficiency, the type of ENT infection, the department of hospitalization, ACT initiated and duration if any. Biological data were collected at diagnosis, with C-reactive protein and white blood cell count and bacteriological growth from blood, cerebrospinal fluid culture and/or surgical samplings, Radiological data collected were the location and extension of thrombosis on MRI or CT-scan with injection, the associated infectious or ischemic lesions if any and the outcome of the CVT. Each brain imaging at diagnosis and during follow-up were reviewed by a senior neuroradiologist to confirm the diagnosis of thrombosis and specify the localization of the clot, to assess the degree of recanalization, and to grade the VOIS. When available, time to recanalization was studied, using monitoring MRI or CT-scan, until complete recanalization. If not, the last imaging performed was used to evaluate the degree of recanalization. The study was single-blinded regarding the use of ACT and clinical outcomes. Data from patients were retrospectively collected in the hospital data base. This study has been declared to the French data protection authority (CNIL) and validated under the number DEC23-033.

Statistical analysis

After a description of the whole population, patients were divided into two groups, depending on whether or not they received ACT. Continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR) and categorical variables et frequency (%). The rate of cerebral venous recanalization was calculated overall and by groups of comparison expressed as frequency and 95% confidence intervals (CI). The distribution of variables, including ACT use, venous recanalization and outcome was

compared between patients with mastoiditis and patients with another ENT infectious complication and between patients with and without neurological symptom at admission. Between-group comparisons were done using Chi-square tests (or Fisher's exact tests as appropriate) for categorical variables and using Student's test or Mann-Whitney test for continuous variables. Statistical testing was conducted at the two-tailed α -level of 0.05.

3. Results

Population description

Among the 864 screened patients (**Figure 2**), 43 children fulfilling all inclusion criteria were included (Median age: 4 years [IQR: 1.75–9.5]; 27 males [63%]). The main ENT infections were acute mastoiditis (54%, N=23) and acute sinusitis (23%, N=10). Five patients presented with an underlying condition as a risk factor for infection (One Crohn disease, requiring immunosuppressive treatment, one DiGeorge syndrome, and three osteo-meningeal breaches). Only two children had a known family history of venous thromboembolic disease. One child was found to have a heterozygous factor V Leiden mutation in the search for thrombophilia.

Biological data

A microorganism was identified in 26 patients (61%). The most frequent microorganisms were *Streptococcus intermedius* (N=7), *Streptococcus pneumoniae* (N=7) and *Fusobacterium necrophorum* (N=5) (**Supplementary Table 2**). Four patients had multiple microorganisms identified. Median C-reactive protein was 221 mg/L (175–276) and mean white blood cell count was 18 G/L (11.6–23.6).

Thrombosis description

Half of the patients had multiple thrombosis sites (N=23). Median number of thrombosis sites and VOIS score was 2. The most affected sites were the sigmoid sinus (61%, N=26), the jugular vein (47%, N=20) and the transverse sinus (40%, N=17) (**Table 1**). Three patients presented with a contralateral extension of the thrombosis. Four patients had an acute vasculitis. Nineteen patients had associated empyema.

Table 1. Characteristics of the included patients (n=43)

Variables	n/N or median	% or IQR
Age, years, median	4	1.75-9.50
Male gender	27/43	63%
Familial past-history of venous thrombosis	2/43	5%
Personal past-history*	5/43	12%
Initial ear, nose and throat infection:		
Mastoiditis	23/43	54%
Sinusitis	10/43	23%
Meningitis	7/43	16%
Pharyngeal abscess	3/43	7%
Neurological symptom at admission	17/43	40%
Empyema	19/43	44%
Vasculitis	4/43	9%
C-reactive protein (mg/L), median**	221	175-276
White blood cell count (G/L) median***	18	11.6-23.6
Thrombosis location:		
Sigmoid sinus	26/43	61%
Jugular intern vein	20/43	47%
Transverse sinus	17/43	40%
Superior sagittal sinus	6/43	14%
Cavernous sinus	6/43	14%
Superior petrous sinus	3/43	7%
Straight sinus	2/43	5%
Inferior sagittal sinus	1/43	2%
Bilateral thrombosis	3/43	7%
Number of thrombosis site, median	2	1-3
Multiple thrombosis	23/43	53%
Venous occlusion imaging score, median	2	1-3
Neurological sequelae****	8/41	20%
Recanalization rate (full or partial)****	33/41	81%
Median time to recanalization (days)	40	22-116

*immune deficiency or immunosuppressive treatment; **data available for 39 patients ***data available for 30 patients; ****Analysis on the 41 alive patients.
IQR: inter-quartile range

Outcomes

The majority of patients were hospitalized in PICU (67%, N=29). In the full cohort, ACT was initiated in 23 out of 43 patients, with a duration from 15 days to 7 months. Among those patients, one had an intracerebral hematoma as a result of the ACT, which was diagnosed during follow-up. Two patients died. The first one, aged 13, died at day 5 of admission of cranial hypertension with brain herniation due to a Lemierre Syndrome with cerebral abscess. The other one, aged 8, died at day 15 of ischemic lesions due to widespread thrombosis in bacterial meningoenzephalitis, in context of limitation of resuscitation. Among the 41 alive patients, complete recanalization was observed in 16 patients, partial recanalization in 17 patients. Monitoring brain imaging was not performed for five patients. The other three patients had no radiological improvement, with persistence of venous occlusion in the last imaging (performed 1, 1, and 17 weeks post-diagnosis respectively). Neurological sequelae at 1-month follow-up was observed in eight patients. Among these eight patients, four had parenchymal ischemic lesions manifested as tetraplegia, axial hypotonia and spastic hemiparesis. Three patients had hydrocephaly resulting in axial hypotonia and pyramidal syndrome. Six of those eight patients had neurological symptoms at admission.

Group comparison

Children receiving ACT were more likely to be males ($p=0.02$), to have a non-otogenic thrombosis ($p=0.04$) and to be hospitalized in PICU ($p=0.02$) (**Table 2**). There was no statistical difference regarding biological and radiological variables. Partial or total recanalization rate was 81%, without any statistical difference due to ACT ($p=0.45$).

Table 2. Comparison between ATC+ and ACT- patients

Variables	ACT+ (n=23)		ACT- (n=20)		OR	95%CI	p
	n/N or	% or IQR	n/N or	% or IQR			
	median		median				
Age in years, median	7	3-13	3	1-4	NA	NA	0.09
Male gender	18/23	78%	9/20	45%	4.4	1.2-16.6	0.02
Familial past-history of venous thrombosis	2/23	9%	0/20	0%	4.8	0.2-105	0.49
Personal past-history*	3/23	13%	2/20	10%	1.35	0.2-9	1
Initial ENT infection:							
Mastoiditis	9/23	39%	14/20	70%	0.28	0.1-1	0.04
Sinusitis	9/23	39%	1/20	5%	12.2	1.4-107.8	0.01
Meningitis	5/23	22%	2/20	10%	2.5	0.4-14.6	0.42
Pharyngeal abscess	0/23	0%	3/20	15%	0.1	0.01-2.2	0.09
Neurological symptom at admission	13/23	57%	4/20	20%	5.2	1.3-20.5	0.02
Hospitalization in PICU	19/23	83%	10/20	50%	4.75	1.2-19	0.02
Empyema	12/23	52%	7/20	35%	2.03	0.6-7	0.26
Vasculitis	3/23	13%	1/20	5%	2.85	0.3-30	0.61
C-reactive protein (mg/L), median**	230	186-276	215	132-274	NA	NA	0.36
White blood cell count (G/L) median***	16	10.8-20	21	15.5-24.5	NA	NA	0.27
Thrombosis location:							
Sigmoid sinus	11/23	48%	15/20	75%	0.31	0.1-1.1	0.07
Jugular intern vein	10/23	44%	10/20	50%	0.77	0.2-2.6	0.67
Transverse sinus	12/23	52%	5/20	25%	3.27	0.9-12	0.07
Other	12/23	52%	4/20	20%	4.36	1.1-17.1	0.06
Bilateral thrombosis	3/23	13%	0/20	0%	7	0.3-144.2	0.24
Number of thrombosis site, median	2	1-3	1.5	1-2	NA	NA	0.22
Multiple thrombosis	15/23	65%	8/20	40%	2.8	0.8-9.7	0.10
Venous occlusion imaging score, median	2	1-3	1,5	1-2	NA	NA	0.43
Neurological sequelae****	6/21	29%	2/20	10%	3.6	0.6-20.5	0.24
Recanalization rate (full or partial)****	18/21	86%	15/20	75%	2	0.4-9.8	0.45
Median time to recanalization (days)	45	23-118	30	22-72	NA	NA	0.50

*immune deficiency or immunosuppressive treatment; **data available for 39 patients, ***data available for 30 patients; ****Analysis on the 41 alive patients. ACT+ : patients treated with anticoagulation therapy, ACT- : patients treated without anticoagulation therapy, IQR : inter-quartile range, OR : odds-ratio, CI : confidence interval, NA : not applicable, PICU : pediatric intensive care unit.

Regarding patients without neurological symptom at admission, mastoiditis was the most frequent infection site and sigmoid sinus and jugular intern vein the more frequent thrombosis sites (**Table 3**). Median CRP was statistically higher. Only one patient with sinusitis-related presented with sequelae. He wasn't symptomatic at diagnosis, but at day 8 of his hospitalization, he presented with signs of intra-cranial hypertension, then consciousness disorders and hemiparesis, due to worsening of his empyema and ischemic lesions. Only one patient symptomatic at diagnosis wasn't hospitalized in PICU. He presented with ophthalmoplegia, with total regression in few days, without any sequelae.

Among the sub-group of patients with mastoiditis, (N=23/43, 54%), 61% of patients did not receive ACT (**Table 4**). In that subgroup, most patients had a thrombosis of their sigmoid sinus (N=20), intern jugular vein (N=13), or transverse sinus (N=10). Only four patients had an extension of their thrombosis to other sinuses. There was no statistical difference regarding the extent of TVC, including number of sinus involved. Those patients were less hospitalized in PICU ($p=0,02$) and received less ACT ($p=0,04$), compared to patients with non-otogenic TVC. They presented with less neurological symptom at admission ($p=0,01$). At 1-month follow-up, they were less likely to present any sequelae ($p=0,01$). Full or partial recanalization rate did not differ between groups.

Table 3. Comparison between neurological symptoms and asymptomatic patients at diagnosis

Variables	Neurological symptom at admission				OR	95%CI	p
	Yes (n=17)		No (n=26)				
	n/N or	% or	n/N or	% or			
	median	IQR	median	IQR			
Age in years, median	5	0.75-13	4	2.25-7	NA	NA	0.61
Male gender	13/17	76%	14/26	54%	2.79	0.7-10.9	0.13
Familial past-history of venous thrombosis	1/17	6%	1/26	4%	1.56	0.09-26.8	1
Personal past-history*	4/17	24%	2/26	8%	3.7	0.6-22.9	0.19
Initial ENT infection:							
Mastoiditis	4/17	24%	19/26	73%	0.11	0.03-0.5	<0.01
Sinusitis	6/17	35%	4/26	15%	3	0.7-12.9	0.16
Meningitis	7/17	41%	0/26	0%	37.9	2-723.8	<0.01
Pharyngeal abscess	0/17	0%	3/26	12%	0.2	0.01-4	0.27
Hospitalization in PICU	16/17	94%	13/26	50%	16	1.8-139	<0.01
Anticoagulation therapy	13/17	76%	10/26	38%	5.2	1.3-20.5	<0.01
Empyema	8/17	47%	11/26	42%	1.2	0.4-4.1	0.76
Vasculitis	4/17	24%	0/26	0%	17.7	0.9-352.8	<0.01
C-reactive protein (mg/L), median**	254	219-307	211	141-232	NA	NA	<0.01
White blood cell count (G/L) median***	19	6.75-27	17	13.5-22.2	NA	NA	0.86
Thrombosis location:							
Sigmoid sinus	6/17	35%	20/26	77%	0.2	0.04-0.6	<0.01
Jugular intern vein	4/17	24%	16/26	62%	0.19	0.05-0.8	<0.01
Transverse sinus	7/17	41%	10/26	38%	1.1	0.3-3.9	0.86
Other	12/17	71%	6/26	23%	8	2-32	<0.01
Bilateral thrombosis	2/17	12%	1/26	4%	3.3	0.3-40	0.55
Number of thrombosis site, median	1	1-2	2	1-3	NA	NA	0.26
Multiple thrombosis	7/17	41%	12/26	46%	0.8	0.2-2.8	1
Venous occlusion imaging score, median	1	1-2	2	1-3	NA	NA	0.38
Neurological sequelae****	7/15	47%	1/26	4%	21.9	2.3-205.8	<0.01
Recanalization rate (full or partial)****	15/15	100%	20/26	77%	9.8	0.5-188	0.07
Median time to recanalization (days)	45	22-232	38	20-94	NA	NA	0.49

*immune deficiency or immunosuppressive treatment; **data available for 39 patients, ***data available for 30 patients; ****Analysis on the 41 alive patients, IQR : inter-quartile range, OR : odds-ratio, CI : confidence interval, NA : not applicable, PICU : pediatric intensive care unit.

Table 4. Comparison between mastoiditis-related CVT and other infection

Variables	Mastoiditis (n=23)		Other (n=20)		OR	95%CI	p
	n/N or	% or	n/N or	% or			
	median	IQR	median	IQR			
Age, years, median	4	1-9	5.5	2-11.25	NA	NA	0.60
Male gender	11/23	48%	16/20	80%	0.23	0.06-0.9	0.03
Familial past-history of venous thrombosis	0/23	0%	2/20	10%	0.15	0.01-3.5	0.20
Personal past-history*	1/23	4%	4/20	20%	0.18	0.02-1.8	0.16
Neurological symptom at admission	4/23	17%	13/20	65%	0.11	0.03-0.5	<0.01
Hospitalization in PICU	12/23	52%	17/20	85%	0.19	0.04-0.8	0.02
Anticoagulation therapy	9/23	39%	14/20	70%	0.28	0.08-0.98	0.04
Empyema	11/23	48%	8/20	40%	1.38	0.4-4.6	0.61
Vasculitis	0/23	0%	4/20	20%	0.08	0.04-1.5	0.04
C-reactive protein (mg/L), median**	211	155-230	245	206-333	NA	NA	0.07
White blood cell count (G/L) median***	18	12-22.9	18	7.75-26.2	NA	NA	0.81
Thrombosis location :							
Sigmoid sinus	20/23	87%	6/20	30%	15.6	3.3-73	<0.01
Jugular intern vein	13/23	57%	7/20	35%	2.4	0.7-8.3	0.16
Transverse sinus	10/23	44%	7/20	35%	1.4	0.4-4.9	0.57
Other	4/23	17%	14/20	70%	0.09	0.02-0.4	<0.01
Bilateral thrombosis	1/23	4,3%	2/20	10%	0.41	0.03-4.9	0.59
Number of thrombosis site, median	2	1-3	2	1-2.25	NA	NA	0.93
Multiple thrombosis	14/23	61%	9/20	45%	1.9	0.56-6.4	0.3
Venous occlusion imaging score, median	2	1-3	2	1-2.25	NA	NA	0.93
Neurological sequelae****	1/23	4%	7/18	39%	0.07	0.01-0.66	0.01
Recanalization rate (full or partial)****	18/23	78%	15/18	83%	0.72	0.15-3.5	1
Median time to recanalization (days)	30	22-99	51	23-114	NA	NA	0.63

*immune deficiency or immunosuppressive treatment; **data available for 39 patients, ***data available for 30 patients; ****Analysis on the 41 alive patients, IQR : inter-quartile range, OR : odds-ratio, CI : confidence interval, NA : not applicable, PICU : pediatric intensive care unit.

A comparison of children with and without ACT was performed among the sub-group of patients with mastoiditis-related CVT (**Table 5**) and among the sub-group of patients without neurological symptom at admission. (**Table 6**) There was no statistical difference regarding the outcome. Partial or total recanalization rate did not differ between patients treated with ACT and the patients without ACT.

Table 5. Comparison between ACT+ and ACT- in mastoiditis group

Variables	ACT+ (n=9)		ACT- (n=14)		OR	95%CI	p
	n/N or	% or	n/N or	% or			
	median	IQR	median	IQR			
Neurological sequelae	1/9	11%	0/14	0%	5,1	0.2-140	0.39
Recanalization rate (full or partial)****	6/9	67%	12/14	86%	0,33	0.04-2.6	0.06
Median time to recanalization (days)	59	36-278	26	18-48	NA	NA	0.09

ACT+: patients treated with anticoagulation therapy, ACT-: patients treated without anticoagulation therapy, IQR: inter-quartile range, OR: odds-ratio, CI: confidence interval, NA: not applicable

Table 6. Comparison between ACT+ and ACT- in asymptomatic group

Variables	ACT+ (n=10)		ACT- (n=16)		OR	95%CI	p
	n/N or	% or	n/N or	% or			
	median	IQR	median	IQR			
Neurological sequelae	0/10	0%	1/16	6%	0.5	0.02-13.3	1
Recanalization rate (full or partial)****	9/10	90%	11/16	69%	4.1	0.4-41.7	0.35
Median time to recanalization (days)	50	27-110	30	17-72	NA	NA	0.56

ACT+: patients treated with anticoagulation therapy, ACT-: patients treated without anticoagulation therapy, IQR: inter-quartile range, OR: odds-ratio, CI: confidence interval, NA: not applicable

4. Discussion

This study showed that 53% of the patients with an ENT-related CVT received an ACT. Although rare, a severe side-effect of ACT with intracerebral hematoma and intracranial hypertension occurred in one patient. Venous recanalization, at least partial, was the rule (81% of patients) whether or not the child was receiving ACT. However, children were more likely to receive ACT if they were more severe and admitted to PICU, making it difficult to draw any conclusions. In mastoiditis-related CVT and in patients without neurological symptoms at diagnosis, comparisons were possible and ACT had no influence over clinical and radiological outcome.

Whereas CVT in general has been frequently studied and its treatments are well known, there are doubts about the therapeutic management when related to an ENT infection. Infectious CVT are not enough studied, even less in paediatric population. Yet infection is the most common risk factor for CVT(9,10,28,29). It is even probably under-diagnosed. In a 4-year study to compare ACTs, in which 500 patients in 107 centres worldwide were included, 114 presented with CVT and only 74 of those had a concomitant ENT infection (43). Its incidence may have been lowered by a systematic use of antibiotics in suppurative complications of ENT infections, but may be underestimated if an appropriate imaging including an MRI or a CT-scan with injection is not performed (44,45).

The rare incidence of hemorrhagic complication was similar to other cohorts (none in Coudert et al. (52 patients) and in Coutinho et al. (16 patients) studies) (33,36) supporting the safety of ACT in children. However, the complication was severe in the patient concerned with a severe temporal hematoma resulting in hydrocephaly and intracranial hypertension that needed cerebrospinal fluid derivation. Wong et al. described bleeding complicating ACT in 7% of patients (8/113) (31). This hemorrhagic

risk is potentialized by surgery, frequently needed in these severe infections (46). It therefore makes sense to look for clinical situations of ENT infections complicated by CVT without the benefit of ACT, in order to limit this risk of complication associated with ACT.

Such clinical situations were identified here (i.e., patients with otogenic thrombosis and patients presenting without neurological symptoms at diagnosis), without any benefit of the ACT in terms of recanalization rates, time to recanalization and outcome. The absence of ACT benefit in those sub-groups of patients was already suggested in the conclusion of other studies, which found that these specific patients were more likely to have a shorter time to recanalization, occasional spontaneous recanalization without ACT, and had no sequelae at the end of follow-up (8,31,33–36,47). A study comparing 84 patients with CVT, associated or not with an ENT infection, showed significantly less ACT in the infection-related CVT group, and that time to complete recanalization was nevertheless shorter in this group of patients (34). In a literature review conducted by Wong et al., 59% (113/190) of patients with mastoiditis-related CVT were treated with ACT (31). When a CT-scan monitoring was conducted (n=117), 59 children had full recanalization (51%) and 35 children had partial recanalization (30%). Seventeen children (15%) had a persistent occlusion. In the sub group analysis of 63 patients from 16 studies, 11 patients that did not receive ACT had brain imaging follow-up. Six (55%) presented full recanalization, three partial recanalization and two patients had persistent venous occlusion.

Our study has inherent limitations and strengths. The major strength of this study is the relatively important number of patients with infection-related CVT as compared to other studies on this subject. Our cohort is one of the largest cohorts of infectious CVT in children. The cohort population is heterogenous, as in other similar

studies, but representative of this patient population: a higher proportion of males, a median age of 4 years, a majority of transverse or sigmoid sinuses thrombosis, with a majority of mastoiditis (3,8,34). As for bacterial growth, we found a majority of *Streptococcus intermedius*, and 19% of patients with microorganism documentation presented with a *Fusobacterium necrophorum* infection (3,8,34). Another strength of our study was that all the data regarding the primary objective were reviewed by an independent neuroradiologist with a single blinding regarding clinical outcome and anticoagulation treatment.

One limit of this study is the relatively small number of patients involved, which reduced statistical power, particularly in subgroup analyses. A multicenter study could increase statistical power, but would be limited by differences in practice from one center to another. The retrospective design of the study posed methodological issues in systematic brain imaging follow-up. The follow-up time before the first control of brain imaging was not standardized, and wide-ranging. Despite this limitation, data on recanalization was available for 88% of the included patients. This rate is at least similar to findings from other authors, if not better (9,31).

In our study, as in others, ACT was actually not systematically administered. ACT was initiated in only one half of the patients. In a literature review of 67 articles, ACT was administered in 51 out of 80 patients (64%) with ENT-related CVT (36). In a more recent review of 22 study cohorts that included 312 children with otogenic CVT, an ACT was administered in 86% (95%CI, 75-95) (48). This may be due to the current guidelines that recommend systematic use of ACT in CVT if there is no associated intracranial haemorrhage (26,49). The French national guidelines recommend to systematically use ACT in treatment for CVT, regardless of the infectious status, of the

location of the thrombosis and of clinical presentation, with the only difference being the length of administration (26).

Our data could mitigate these guidelines to reduce the administration of unnecessary ACT. However, this strategy must be moderated by the clinical context of a patient. Indeed, the search for thrombophilia conditions, the clinical outcomes in the first few days, the radiological follow-up with the search for thrombosis extension or worsening symptoms must be taken into consideration. Further studies are needed to propose a specific management for some patients that will present spontaneous recanalization of CVT associated with an infectious process, if the surgical and antimicrobial treatments are correctly performed.

5. Figures

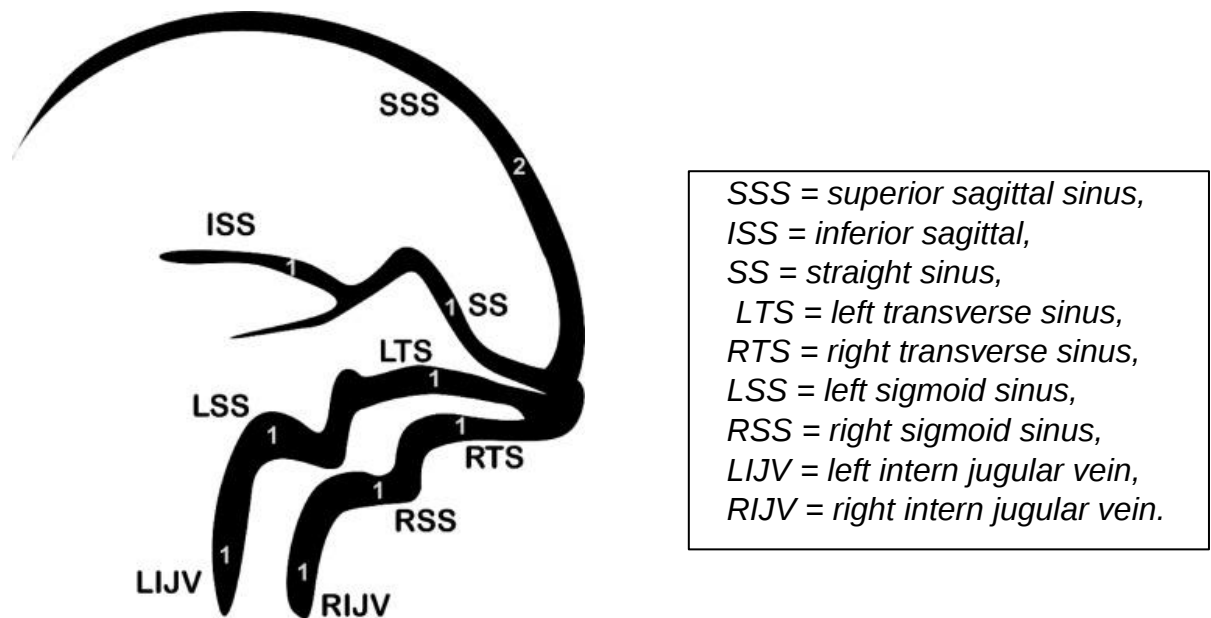


Figure 1. VOIS Score, to grade the extent of cerebral venous thrombosis, with two points for the superior sagittal sinus (SSS) thrombosis and one point for each other cerebral sinus or venous thrombosis.

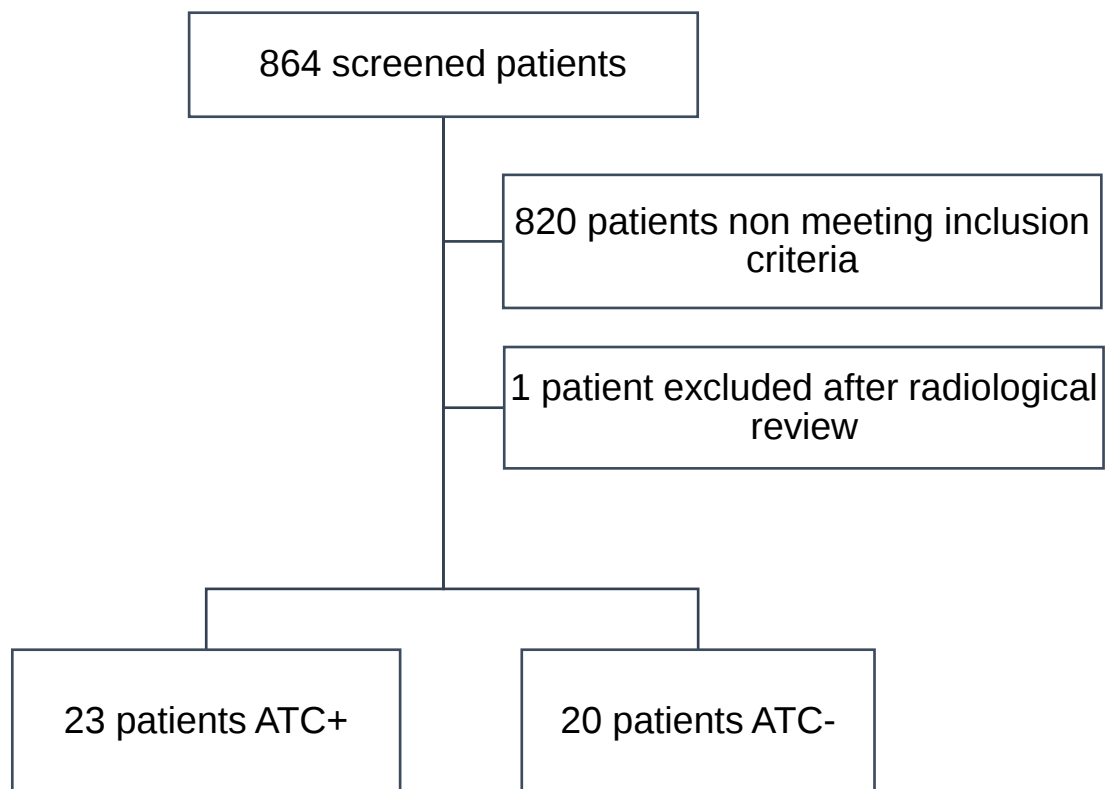


Figure 2. Flowchart of the study patients

ACT+ : patients treated with anticoagulation therapy

ACT- : patients treated without anticoagulation therapy

Supplementary Table 1. ICD-10 codes used for this research

<i>G00</i>	Bacterial meningitis, not elsewhere classified
<i>G01</i>	Meningitis in bacterial diseases classified elsewhere
<i>G02</i>	Meningitis in other infectious and parasitic diseases classified elsewhere
<i>G03</i>	Meningitis due to other and unspecified causes
<i>G04</i>	Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis
<i>G05</i>	Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis in diseases classified elsewhere
<i>G08</i>	Intracranial and intraspinal phlebitis and thrombophlebitis
<i>H65</i>	Nonsuppurative otitis media
<i>H66</i>	Suppurative and unspecified otitis media
<i>H67</i>	Otitis media in diseases classified elsewhere
<i>H70</i>	Mastoiditis and related conditions
<i>H71</i>	Cholesteatoma of middle ear
<i>H72</i>	Perforation of tympanic membrane
<i>H73</i>	Other disorders of tympanic membrane
<i>H74</i>	Other disorders of middle ear mastoid
<i>H75</i>	Other disorders of middle ear and mastoid in diseases classified elsewhere
<i>I64</i>	Stroke, not specified as haemorrhage or infarction
<i>I68</i>	Cerebrovascular disorders in diseases classified elsewhere
<i>J01</i>	Acute sinusitis
<i>J36</i>	Peritonsillar abscess
<i>J39</i>	Other diseases of upper respiratory tract

Supplementary Table 2. Microorganisms identified in the included patients with Ear-Nose-Throat infection complicated by a central venous thrombosis (26 patients with a microbiological identification)

Microorganisms	N	(%)
<i>Streptococcus intermedius</i>	7	(27)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	(27)
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	5	(19)
<i>Fusobacterium naviforme</i>	1	(4)
<i>Other oral Streptococci</i>	3	(12)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	(4)
<i>H. influenzae</i> β -lactamase négative	1	(4)
<i>Neisseria meningitidis</i> , serotype B	1	(4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	(8)
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	2	(8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	(4)
5 patients had 2 or 3 microorganisms identified		

Discussion

Cette étude avait pour but d'étudier le lien entre la mise en place d'une anticoagulation curative et l'évolution clinique et radiologique chez les patients pédiatriques atteints de thrombose veineuse cérébrale d'origine infectieuse. Il s'agit d'une complication rare et potentiellement grave, diagnostiquée chez peu de patients, majoritairement asymptomatiques.

Cette étude a montré que 53 % des patients atteints d'une TVC d'origine ORL ont reçu une anticoagulation. Bien que les effets indésirables de l'anticoagulation soient rares, un hématorne intracérébral compliqué d'hypertension intracrânienne avec nécessité de dérivation ventriculaire est survenu chez un patient. La reperméabilisation veineuse, au moins partielle, était la règle (81% des patients), que l'enfant reçoive ou non une anticoagulation. Cependant, les enfants étaient plus susceptibles de recevoir une anticoagulation s'ils étaient plus graves et admis aux soins continus ou en réanimation, ce qui rend difficile de tirer des conclusions. Dans les TVC liées à une mastoïdite et chez les patients sans symptômes neurologiques à l'admission, les comparaisons étaient possibles et l'ACT n'a pas eu d'influence sur les résultats cliniques et radiologiques.

Alors que la TVC en général est fréquemment étudiée et que la prise en charge thérapeutique de ces patients est codifiée, des doutes subsistent lorsqu'elle est liée à une infection ORL. Les TVC infectieuses ne sont pas suffisamment étudiées, encore moins dans la population pédiatrique. Pourtant, l'infection est le facteur de risque le plus courant de TVC chez l'enfant (9,10,28,29). Elle est même probablement sous-diagnostiquée. Dans une étude sur 4 ans visant à comparer les types

d'anticoagulation, dans laquelle a été inclus 500 patients dans 107 centres à travers le monde, 114 ont présenté une TVC et seulement 74 d'entre eux avaient une infection ORL concomitante (43). L'incidence de la TVC a probablement été réduite par l'utilisation systématique d'antibiotiques dans les complications suppuratives des infections ORL, mais elle peut être sous-estimée si une imagerie appropriée, comprenant une IRM ou un scanner avec injection, n'est pas réalisée (44,45).

L'incidence faible des complications hémorragiques est similaire à celle d'autres cohortes (aucune dans les séries de Coudert et al. (52 patients) et Coutinho et al. (16 patients)) (33,36). Cependant, la complication était grave chez le patient concerné. Wong et al. ont décrit des saignements compliquant l'anticoagulation chez 7% des patients (8/113) (31). Ce risque hémorragique est potentialisé par la chirurgie, fréquemment nécessaire dans ces infections sévères (46). Il était donc logique de rechercher des situations cliniques d'infections ORL compliquées de TVC sans bénéfice de l'anticoagulation, afin de limiter ce risque.

De telles situations cliniques ont été identifiées ici (c'est-à-dire des patients présentant une TVC compliquant une mastoïdite et des patients ne présentant pas de symptômes neurologiques à l'admission), sans aucun bénéfice de l'anticoagulation sur le taux de reperméabilisation, le délai de reperméabilisation et l'évolution. L'absence de bénéfice de l'anticoagulation dans ces sous-groupes de patients a déjà été suggérée dans les conclusions d'autres études, qui ont montré que ces patients spécifiques étaient plus susceptibles d'avoir un délai de reperméabilisation plus court, une reperméabilisation spontanée occasionnelle sans anticoagulation, et qu'ils n'avaient pas de séquelles à la fin du suivi (8,31,33–36,47). Une étude comparant 84

patients atteints de TVC, associée ou non à une infection ORL, a montré que l'anticoagulation était significativement moins fréquente dans le groupe des TVC liées à une infection, et que le délai de reperméabilisation complète était néanmoins plus court dans ce groupe de patients (34). Dans une revue de la littérature réalisée par Wong et al, 59 % (113/190) des patients présentant une TVC liée à une mastoïdite ont été traités par anticoagulation (31). Lorsqu'un suivi radiologique était réalisé (n=117), 59 enfants présentaient une reperméabilisation complète (51 %) et 35 une reperméabilisation partielle (30 %). Dix-sept enfants (15 %) présentaient une occlusion persistante. Dans une analyse de sous-groupe portant sur 63 patients issus de 16 études, 11 patients n'ayant pas reçu d'anticoagulation ont bénéficié d'une imagerie cérébrale. Six (55%) ont présenté une reperméabilisation complète, trois une reperméabilisation partielle et deux patients présentaient une occlusion veineuse persistante.

Notre étude présente des limites et des points forts inhérents. Le principal point fort de cette étude est le nombre relativement important de patients atteints de TVC d'origine infectieuse. Il s'agit de l'une des plus grandes cohortes de TVC infectieuses chez les enfants. Notre échantillon de population est hétérogène, comme dans d'autres études similaires, mais représentatif de cette population de patients : une proportion plus élevée de garçons, un âge médian de 4 ans, une majorité de thromboses des sinus transverses ou sigmoïdes, avec une majorité de mastoïdites (3,8,34). En ce qui concerne la documentation microbiologique, nous avons identifié une majorité de *Streptococcus intermedius*, et 19% des patients avec une documentation sur les micro-organismes présentaient une infection à *Fusobacterium necrophorum* (3,8,34). Un autre point fort de notre étude est que toutes les données

relatives à l'objectif principal ont été examinées par un neuroradiologue indépendant, en aveugle de l'évolution clinique et de la mise en place d'un éventuel traitement anticoagulant.

L'une des limites de cette étude est le nombre relativement faible de patients impliqués, ce qui réduit la puissance statistique, en particulier dans les analyses de sous-groupes. Une étude multicentrique pourrait augmenter la puissance statistique, mais serait limitée par les différences de pratique entre les centres. Le caractère rétrospectif de l'étude a posé des problèmes méthodologiques dans le contrôle de l'imagerie cérébrale. La durée de prise en charge avant le contrôle de l'imagerie cérébrale n'était pas standardisée et très variable. Malgré cette limite, des données sur la reperméabilisation étaient disponibles pour 88% des patients inclus. Ce taux est au moins similaire aux résultats obtenus par d'autres auteurs, voire meilleur (9,31).

Dans notre étude, comme dans d'autres, l'anticoagulation n'a pas été systématiquement administré, uniquement chez la moitié des patients. Dans une revue de la littérature comprenant 67 articles, l'anticoagulation a été administré à 51 des 80 patients (64%) atteints de TVC d'origine ORL (37). Dans une revue plus récente de 22 cohortes incluant 312 enfants atteints de TVC compliquant une mastoïdite, 86% des patients ont bénéficié d'une anticoagulation (95%CI, 75-95) (47). Ceci peut s'expliquer par les recommandations actuelles qui préconisent l'utilisation systématique de traitement anticoagulation dans les TVC s'il n'y a pas d'hémorragie intracrânienne associée (26,49). Le protocole national de diagnostic et de soin préconise la mise en place systématique de l'anticoagulation dans le traitement de la TVC,

indépendamment du statut infectieux, de la localisation de la thrombose et de la présentation clinique, la seule différence portant sur la durée d'administration (26).

Nos données pourraient atténuer ces directives afin de réduire l'administration d'anticoagulation dans les cas où elle n'est pas utile. Cependant, cette stratégie doit être modérée par le contexte clinique. En effet, la recherche de thrombophilie et le suivi radiologique avec la recherche d'une extension de la thrombose ou d'une aggravation des symptômes, doivent être pris en considération. Des études complémentaires sont nécessaires pour proposer une prise en charge spécifique à certains patients susceptible de présenter une reperméabilisation spontanée en cas de processus infectieux associé, si les traitements chirurgicaux et antimicrobiens sont bien conduits.

Conclusion

L'anticoagulation est débattue chez les patients atteints de thrombose veineuse cérébrale d'origine infectieuse. Le protocole national de diagnostic et de soins recommande depuis 2021 son application chez tous les patients, quelle que soit l'étiologie de la thrombose. Cette étude rétrospective, réalisée pour grande partie avant l'application de cette recommandation, ne montre pas de différence significative sur la morbi-mortalité des patients selon que l'anticoagulation ait été introduite ou non.

L'analyse des sous-groupes de patients sans symptôme neurologique à l'admission ou avec mastoïdite nous a permis de comparer des populations semblables, au prix d'une réduction de nos effectifs. Chez ces patients, l'anticoagulation n'a pas montré de bénéfice clinique ou radiologique. Ils sont moins susceptibles de présenter des séquelles neurologiques, et sont moins hospitalisés en réanimation.

Le taux d'anticoagulation était supérieur chez les patients hospitalisés en réanimation, en lien avec leur gravité clinique. Il s'agissait des patients présentant des TVC compliquant des sinusites et des méningites, avec des localisations de thromboses différentes.

De futures études sont nécessaires pour évaluer le bénéfice réel dans l'anticoagulation dans les TVC à caractère infectieux, et identifier les groupes de patients nécessitant ce traitement ou non.

Références bibliographiques

1. Teele DW, Klein JO, Rosner B, Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of Otitis Media During the First Seven Years of Life in Children in Greater Boston: A Prospective, Cohort Study. *Journal of Infectious Diseases*. 1 juill 1989;160(1):83-94.
2. Commisso R, Romero-Orellano F, Montanaro PB, Romero-Moroni F, Romero-Diaz R. Acute otitis media: bacteriology and bacterial resistance in 205 pediatric patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 30 nov 2000;56(1):23-31.
3. Castellazzi ML, di Pietro GM, Gaffuri M, Torretta S, Conte G, Folino F, et al. Pediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a case report and a literature review. *Italian Journal of Pediatrics*. 3 sept 2020;46(1):122.
4. Heslop A, Ovesen T. Severe acute middle ear infections: Microbiology and treatment. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 oct 2006;70(10):1811-6.
5. Zielnik-Jurkiewicz B, Bielicka A. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media treatment failure. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 déc 2015;79(12):2129-33.
6. Cassano P, Ciprandi G, Passali D. Acute mastoiditis in children. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*. 17 févr 2020;91(1-S):54-9.
7. Akhavan M. Ear, Nose, Throat: Beyond Pharyngitis: Retropharyngeal Abscess, Peritonsillar Abscess, Epiglottitis, Bacterial Tracheitis, and Postoperative Tonsillectomy. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 1 août 2021;39(3):661-75.
8. Vieira JP, Luis C, Monteiro JP, Temudo T, Campos MM, Quintas S, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: Clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1 janv 2010;14(1):80-5.
9. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. *New England Journal of Medicine*. 9 août 2001;345(6):417-23.
10. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. mars 2019. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.000000000000183>
11. Sebire G. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 5 janv 2005;128(3):477-89.
12. Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, Kirkham FJ, Nowak-Göttl U. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Archives of Disease in Childhood*. 1 févr 2015;100(2):174-9.
13. Barnes C, Newall F, Furmedge J, Mackay M, Monagle P. Cerebral sinus venous thrombosis in children. *J Paediatr Child Health*. janv 2004;40(1-2):53-5.

14. Arquizan C. Thrombophlébites cérébrales : aspects cliniques, diagnostic et traitement. Réanimation. juin 2001;10(4):383-91.
15. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, Macdonald K, Jampana R. Imaging of cerebral venous thrombosis. Clinical Radiology. 1 avr 2020;75(4):254-64.
16. Khatri IA, Wasay M. Septic cerebral venous sinus thrombosis. Journal of the Neurological Sciences. 15 mars 2016;362:221-7.
17. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. Life (Basel). 28 janv 2023;13(2):350.
18. Pallewatte A, Liyanage N. 2015 ASM EPOS. European Congress of Radiology - 2015 ASM; 2015. Normal Variations and Artifacts in MR Venography that may cause Pitfalls in the Diagnosis of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. Disponible sur: <https://epos.myesr.org/poster/ranzcr/ranzcr2015/R-0005>
19. Piazza G. Cerebral Venous Thrombosis. Circulation. 3 avr 2012;125(13):1704-9.
20. Zanoletti E, Cazzador D, Faccioli C, Sari M, Bovo R, Martini A. Intracranial venous sinus thrombosis as a complication of otitis media in children: Critical review of diagnosis and management. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 1 déc 2015;79(12):2398-403.
21. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children: A Multicenter Cohort From the United States. Journal of Child Neurology. janv 2008;23(1):26-31.
22. Pallewatte A, Liyanage N. Normal Variations and Artifacts in MR Venography that may cause Pitfalls in the Diagnosis of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. In 2015.
23. Kalita J, Singh VK, Jain N, Misra UK, Kumar S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Score and its Correlation with Clinical and MRI Findings. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. nov 2019;28(11):104324.
24. Wu Z, Xie Y, Xiong S, Li J, Sun X, Shi Q, et al. The Venous Occlusion Image Score: A Novel Quantitative Scoring Instrument for Cerebral Venous Sinus Thrombosis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 1 juill 2021;30(7):105845.
25. Calandrelli R, Colò F, Broccolini A, Della Marca G, Frisullo G, Colosimo C, et al. Deep cerebral venous system involvement in patients with cerebral sinus thrombosis. A proposal of neuroradiological score systems useful for clinical assessment. Neurological Science [Internet]. 6 févr 2023; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-023-06656-5>
26. Protocole National de Diagnostic et de Soins, Thrombose Veineuse Cérébrale de l'enfant. Texte du PNDS. [Internet]. Sept 2021; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/texte_pnds_tvc.pdf

27. CNRAVC Enfant [Internet]. Disponible sur:
http://www.cnravcenfant.fr/AVC_Phase_Aigue/Techniques_Imageries/Thrombose_Veineuse.html
28. Ferro JM, Canhã P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis: Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. mars 2004;35(3):664-70.
29. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Children. *Circulation*. 16 sept 2003;108(11):1362-7.
30. Petrov D, Uohara MY, Ichord R, Ali Z, Jastrzab L, Lang SS, et al. Pediatric cerebral sinovenous thrombosis following cranial surgery. *Childs Nervous System*. mars 2017;33(3):491-7.
31. Wong B y. w., Hickman S, Richards M, Jassar P, Wilson T. Management of paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *Clinical Otolaryngology*. 2015;40(6):704-14.
32. Kotowski M, Szydłowski J. Otogenic Cerebral Sinus Thrombosis in Children: A Narrative Review. *Neurology Therapy*. 1 août 2023;12(4):1069-79.
33. Coudert A, Fanchette J, Regnier G, Delmas J, Truy E, Nicollas R, et al. *Fusobacterium necrophorum*, a major provider of sinus thrombosis in acute mastoiditis: A retrospective multicentre paediatric study. *Clinical Otolaryngology*. 2020;45(2):182-9.
34. Narcy L, Durand S, Grimaud M, Leboucq N, Grevent D, Cambonie G, et al. Cerebral sinovenous thrombosis associated with head/neck infection in children: Clues for improved management. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2023;65(2):215-22.
35. de Oliveira Penido N, Testa JRG, Inoue DP, Cruz OLM. Presentation, treatment, and clinical course of otogenic lateral sinus thrombosis. *Acta Oto-Laryngologica*. 1 janv 2009;129(7):729-34.
36. Coutinho G, Júlio S, Matos R, Santos M, Spratley J. Otogenic cerebral venous thrombosis in children: A review of 16 consecutive cases. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 oct 2018;113:177-81.
37. Rebelo J, Nayan S, Choong K, Fulford M, Chan A, Sommer DD. To anticoagulate? Controversy in the management of thrombotic complications of head & neck infections. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 sept 2016;88:129-35.
38. Einhäupl KM, Villringer A, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *The Lancet*. sept 1991;338(8767):597-600.
39. Sitton MS, Chun R. Pediatric otogenic lateral sinus thrombosis: Role of anticoagulation and surgery. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 mars 2012;76(3):428-32.
40. Yosef E, Hilly O, Sokolov M, Raveh E, Yacobovich J, Ulanovski D. Paediatric otogenic sinus venous thrombosis: the role of *Fusobacterium necrophorum*. *Acta Otorhinolaryngologica Italia*. août 2022;42(4):388-94.

41. Hoen B, Varon E, de Debroucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2019;49(6):405-41.
42. Lemiengre MB, Driel ML van, Merenstein D, Liira H, Mäkelä M, Sutter AID. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cité 20 sept 2023];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006089.pub5/full>
43. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 1 janv 2020;7(1):e18-27.
44. Bertolaso C, Cammisa I, Orsini N, Sollazzo M, Sardaro V, Gatto A, et al. Diagnosing acute mastoiditis in a Pediatric Emergency Department: a retrospective review. *Acta Biomedica*. 24 avr 2023;94(2):e2023037.
45. Marom T, Roth Y, Boaz M, Shushan S, Oron Y, Goldfarb A, et al. Acute Mastoiditis in Children: Necessity and Timing of Imaging. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. janv 2016;35(1):30-4.
46. Constable JD, Hajioff D. Paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a multidisciplinary approach. *The Journal of Laryngology and Otology*. janv 2022;136(1):3-7.
47. Neilan RE, Isaacson B, Kutz JW, Lee KH, Roland PS. Pediatric otogenic lateral sinus thrombosis recanalization. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. juin 2011;75(6):850-3.
48. Lu VM, Abou-Al-Shaar H, Rangwala SD, Kappel AD, Lehman LL, Orbach DB, et al. Neurosurgical outcomes of pediatric cerebral venous sinus thrombosis following acute mastoiditis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 14 avr 2023;32(1):60-8.
49. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *British Journal of Haematology*. juill 2011;154(2):196-207.

Annexes

Category	Score	Time	Score
1a. Level of Consciousness (LOC) (Alert, drowsy, etc.)	0 = 1 = 2 = 3 =	Alert Drowsy Stuporous Coma	
1b. LOC Questions (Month, age)	0 = 1 = 2 =	Answers both correctly Answers one correctly Incorrect	
1c. LOC Commands (Open/close eyes, make fist & let go)	0 = 1 = 2 =	Obeys both correctly Obeys one correctly Incorrect	
2. Best Gaze (Eyes open - pt follows examiner's fingers or face)	0 = 1 = 2 =	Normal Partial gaze palsy Forced deviation	
3. Visual (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quadrants. Cover 1 eye and hold up fingers in all 4 quadrants.)	0 = 1 = 2 = 3 =	No visual loss Partial hemianopsia Complete hemianopsia Bilateral hemianopsia	
4. Facial Palsy (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes tightly shut.)	0 = 1 = 2 = 3 =	Normal Minor Partial Complete	
5a. Motor Arm - Left (Elevate extremity to 90 degrees and score drift/movement. Count to 10 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT=	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion (Explain)	
5b. Motor Arm - Right (Elevate extremity to 90 degrees and score drift/movement. Count to 10 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT=	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion (Explain)	
6a. Motor Leg - Left (Elevate extremity to 30 degrees and score drift/movement. Count to 5 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT=	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion	
6b. Motor Leg - Right (Elevate extremity to 30 degrees and score drift/movement. Count to 5 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT=	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion (Explain)	
7. Limb ataxia (Finger to nose, heel down shin)	0 = 1 = 2 =	Absent Present in one limb Present in two limbs	
8. Sensory (Pin prick to face, arms, trunk, and legs -compare sharpness side to side, or no feeling at all.)	0 = 1 = 2 =	Normal Partial loss Severe loss	
9. Best Language (Name items, describe picture, and read sentences. Don't forget glasses if they normally wear them.)	0 = 1 = 2 = 3 =	No aphasia Mild to moderate aphasia Severe aphasia Mute	
10. Dysarthria (Evaluate speech clarity by pt reading or repeating words on list.)	0 = 1 = 2 = NT	Normal articulation Mild to moderate dysarthria Near to unintelligible or worse Intubated or other physical barrier	
11. Extinction and Inattention (Use information from prior testing or double simultaneous stimuli testing to identify neglect. Face, arms, legs and visual fields.)	0 = 1 = 2 =	No neglect Partial neglect Complete neglect	
NT= Not Testable acceptable as noted above			
TOTAL SCORE:			

Figure 3: score NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) de gravité d'un accident vasculaire cérébral

Modified Rankin Scale	Criteria
0 - No Symptoms	No residual symptoms from injury.
1 - No Significant Disability	Able to carry out all usual activities, despite some symptoms
2 - Slight Disability	Able to look after own affairs without assistance from another person, but unable to carry out all previous activities
3 - Moderate Disability	Requires some help, but able to walk without assistance from another person
4 - Moderately Severe Disability	Unable to attend to own bodily needs and unable to walk without assistance from another person
5 - Severe Disability	Requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent
6 – Dead[†]	Died as a result of traumatic incident

Figure 4 : modified Rankin Scale



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC23-033

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

*BOUZIDI Anthony Délégué
à la protection des données*

*CALMELET Louise Adjointe
au Délégué à la protection
des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numérique
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

L'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Evaluation de la place de l'anticoagulation dans les thromboses veineuses cérébrales infectieuses**, mis en œuvre en **2023**, a bien été déclaré par Juliette ELOY.

La déclaration est intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille .

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit .

Fait à LILLE, le **20/02/2023**

Le Délégué à la protection des données

*BOUZIDI Anthony
Son adjointe
CALMELET Louise*

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

AUTEURE : Nom : ELOY

Prénom : Juliette

Date de soutenance : vendredi 6 octobre 2023

Titre de la thèse : Evaluation de la place de l'anticoagulation dans le traitement des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant, secondaires à une infection ORL.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie, FST urgences pédiatriques

Mots-clés : thrombose intracrânienne, infection, enfant, anticoagulation

Résumé :

Contexte : Les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) sont les infections les plus fréquentes chez l'enfant. Dans de rares cas, elles peuvent se compliquer d'une thrombose veineuse cérébrale (TVC). La place de l'anticoagulation dans le traitement de ces thromboses est discutée. L'objectif de cette étude était de comparer l'évolution clinique et radiologique des patients ayant présenté une TVC d'origine infectieuse, selon que l'anticoagulation ait été initiée ou non.

Méthodes : Tous les enfants présentant une complication thrombotique veineuse cérébrale secondaire à une infection ORL et adressés au CHU de Lille entre janvier 2012 et décembre 2021 ont été inclus rétrospectivement.

Résultats : 43 enfants âgés de 0 à 16 ans au moment du diagnostic ont été inclus. L'infection associée la plus fréquente était la mastoïdite. Les micro-organismes les plus fréquents étaient *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* et *Fusobacterium necrophorum*. Deux patients sont décédés dans les premiers jours de leur hospitalisation. 23 patients ont reçu une anticoagulation (53%) parmi lesquels un patient a présenté une hémorragie intracrânienne. Un suivi radiologique était réalisé chez 36 patients. Une reperméabilisation totale a été observée chez 16 patients, partielle chez 17 patients. Huit patients ont présenté des séquelles neurologiques. En cas d'absence de symptôme neurologique à l'admission et en cas de TVC compliquant une mastoïdite, l'évolution clinique et radiologique était favorable sans différence entre les patients anticoagulés ou non. L'anticoagulation n'a pas influencé le taux et la rapidité de reperméabilisation ni la survenue de séquelles.

Conclusion : La TVC d'origine infectieuse est une complication rare, observée chez peu de patients. L'anticoagulation n'est pas systématique. Pour les patients avec une thrombose limitée dans un contexte de mastoïdite, et pour les patients ne présentant pas de symptôme neurologique à l'admission, il semble ne pas y avoir d'avantage au traitement anticoagulant. De nouvelles recherches semblent nécessaires sur l'indication spécifique de l'anticoagulation dans la TVC infectieuse de l'enfant.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Assesseurs : Madame le Docteur Audrey HOCHART

Madame le Docteur Alix MALTEZEAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François DUBOS