

Le traitement et la prophylaxie antithrombotique chez les nouveau-nés et les enfants

9^{es} ACCP-Guidelines pour les traitements antithrombotiques*

Manuela Albisetti^a, Gabrielle Martin^b

^a Département d'hématologie, Hôpital universitaire pédiatrique de Zurich, ^b Unité d'onco-hématologie pédiatrique, Hôpital des enfants aux HUG, Genève

Quintessence

- L'incidence des thromboses chez l'enfant, bien que nettement plus faible que celle de l'adulte, est en nette augmentation au cours de ces dernières années.
- Les recommandations pour le traitement des thromboses chez l'enfant sont encore plus basées sur les recommandations pour les adultes que sur les données factuelles.
- Les études multicentriques en cours sur l'utilisation des antithrombotiques chez l'enfant devraient fournir, dans un proche avenir, des données mieux étayées sur la posologie, ainsi que sur une meilleure efficacité et une plus grande sécurité emploi.

L'épidémiologie et la physiopathologie des événements thrombotiques ainsi que les caractéristiques du système de coagulation chez l'enfant nécessitent des directives adaptées pour l'utilisation des médicaments antithrombotiques. La partie pédiatrique des recommandations 2012 de l'ACCP, présentée ici de façon résumée, repose principalement sur des études d'observation et des séries de cas cliniques, comme en 2008. Les recommandations 2012 laissent encore beaucoup de questions sans réponse, qui nécessitent la poursuite des études multicentriques prospectives en cours et davantage de recherche ciblée. Aussi longtemps que ces études n'auront pas fourni des informations complémentaires, ces nouvelles directives reflètent l'approche thérapeutique antithrombotique la plus avancée à l'heure actuelle pour les nouveau-nés et les enfants.

A propos des antithrombotiques disponibles

Les antithrombotiques disponibles sont aujourd'hui principalement l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les antivitamines K (AVK) et l'acide acétylsalicylique (AAS). En attendant le résultat des études cliniques pédiatriques, les nouveaux inhibiteurs de la thrombine ou du facteur Xa (FXa) ne sont pas encore autorisés chez l'enfant et ne doivent pas encore être utilisés en pratique.

L'anticoagulation thérapeutique doit être étroitement surveillée chez les nouveau-nés et les enfants. Pour le traitement par HNF, l'activité anti-FXa recommandée est entre 0,35 et 0,7 U/ml, ou une valeur cible du PTT corrélée avec cette activité anti-FXa. Le bolus initial de l'HNF ne doit pas dépasser 75 à 100 U/kg et peut être plus bas chez un enfant présentant un risque hémorragique augmenté. Pour le traitement avec les HBPM, une activité cible anti-

FXa a été jusqu'à présent calquée sur les recommandations chez l'adulte avec une valeur de 0,5 à 1,0 U/ml dans des échantillons sanguins prélevés 4 à 6 heures après la dernière injection sous-cutanée. Une nouvelle étude a établi une activité cible anti-FXa de 0,5 à 0,8 U/ml dans des échantillons sanguins prélevés 2 à 6 heures après la dernière injection sous-cutanée. Cet intervalle cible est valable pour toutes les HBPM, qu'elles soient administrées une fois ou deux fois par jour (tab. 1 ↻). Les nouvelles directives ne se déterminent pas sur ces deux variantes, et les considèrent comme des recommandations équivalentes.

Pour un traitement avec un AVK, une valeur cible de l'INR entre 2,0 et 3,0 est recommandée, sauf pour les valves cardiaques mécaniques, pour lesquelles les valeurs cibles de l'INR sont identiques à celles de l'adulte.

Compte tenu de leurs avantages pharmacocinétiques et de leur facilité d'utilisation clinique, les HBPM, en particulier l'énoxaparine, qui a été jusqu'à présent la mieux étudiée chez l'enfant, se sont avérées être les agents antithrombotiques de choix (tab. 1). Un traitement par une HNF ne constitue une alternative intéressante aux HBPM que lorsque l'introduction et la possibilité d'un retrait rapides de l'anticoagulation sont nécessaires, ou chez des enfants avec une insuffisance rénale sévère. Les AVK doivent être recommandés en cas d'anticoagulation plus longue (à partir de 3 à 6 mois) ou à vie. Chez l'enfant, et en particulier chez le nouveau-né, le traitement antithrombotique doit être évalué en fonction du rapport bénéfice-risque. Le risque hémorragique d'un traitement antithrombotique peut être fortement augmenté par exemple en cas de naissance prématurée, de poids insuffisant à la naissance et de comorbidités (par exemple septicémie ou entérocolite nécrosante).

Il faut également souligner qu'une thrombolyse systémique ou guidée par cathéter ne doit être mise en œuvre que si la thrombose menace la vie ou un organe. En cas d'accident vasculaire cérébral ischémique artériel de l'enfant, la thrombolyse n'est recommandée que dans le cadre d'études cliniques.

Traitement et prophylaxie antithrombotique dans des situations cliniques particulières

Cathéters veineux centraux (CVC)

Les CVC sont les causes les plus fréquentes de thrombose chez l'enfant. Chez le nouveau-né présentant une throm-

* Les commentaires des experts suisses sur la 9^e édition des recommandations de l'ACCP sont soutenus sans réserve par les entreprises Bayer (Suisse) SA, GlaxoSmithKline et Sanofi-Aventis (Suisse) SA.



Manuela Albisetti

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Tableau 1

Posologie initiale des héparines utilisées chez l'enfant, en fonction de leur âge.

	Traitement	Prophylaxie
HNF		
1. Bolus	75 U/kg IV pendant 10 minutes	Aucun
2. Perfusion continue		
<1 an	28 U/kg/heure	10 U/kg/heure
>1 an	20 U/kg/heure	10 U/kg/heure
HBPM		
Enoxaparine		
<2 mois	1,5 mg/kg/dose sc. toutes les 12 heures	0,75 mg/kg/dose sc. toutes les 12 heures
>2 mois	1,0 mg/kg/dose sc. toutes les 12 heures	0,5 mg/kg/dose sc. toutes les 12 heures
Daltéparine		
Toutes les tranches d'âge	129 ± 43 U/kg/dose sc. toutes les 24 heures	92 ± 52 U/kg/dose sc. toutes les 24 heures

bose associée à un CVC ou à un cathéter ombilical, une anticoagulation par héparine est recommandée pendant 6 semaines à 3 mois. L'anticoagulation doit être mise en œuvre immédiatement après le diagnostic ou dans les jours qui suivent, après la mise en évidence radiologique de l'augmentation du thrombus. Le retrait du CVC est préconisé. Compte tenu des risques d'embolie paradoxale en cas de foramen ovale perméable, le CVC doit être retiré 3 à 5 jours après le début de l'anticoagulation. Chez des enfants plus âgés présentant une thrombose associée à un CVC, la durée préconisée de l'anticoagulation est de trois mois.

Pour maintenir la perméabilité du CVC chez les nouveau-nés, une perfusion continue d'HNF à la dose de 0,5 U/kg/heure est recommandée, et chez les enfants plus âgés, on recommande le rinçage avec une solution saline physiologique ou de l'héparine après une manipulation ou une administration intermittente d'urokinase.

Thromboses idiopathiques

Les thromboses idiopathiques sont très rares chez l'enfant. Chez le nouveau-né, il s'agit presque exclusivement de thromboses veineuses rénales (TVR). Chez le nouveau-né présentant une TVR unilatérale, à la place d'une anticoagulation par l'héparine, il est également possible de temporiser sous surveillance radiologique, et de n'entreprendre une anticoagulation pendant 6 semaines à 3 mois, qu'en cas d'augmentation de la taille de la thrombose. Si une TVR unilatérale atteint la veine cave, une anticoagulation immédiate doit être mise en place. En cas de TVR bilatérale, la même procédure ou une thrombolyse est recommandée.

Chez les enfants plus âgés présentant des thromboses idiopathiques, une anticoagulation de 6 à 12 mois par de l'héparine ou un AVK est préconisée, et en cas de thrombose idiopathique récidivante, un traitement de durée indéterminée avec un AVK sera administré.

Thromboses de cathéter artériel

En cas de thrombose aiguë de l'artère fémorale après un cathétérisme cardiaque, une anticoagulation de 5 à 7 jours

par héparine est recommandée. Il n'existe malheureusement pas de recommandation en cas de persistance de l'occlusion. Une nouvelle recommandation préconise, en cas de menace de nécrose du membre concerné, d'effectuer une thrombolyse ou, en cas de contre-indication, une thrombectomie chirurgicale. En cas de thrombose provoquée par un cathéter artériel, celui-ci doit être retiré immédiatement et un traitement par héparine mis en place. Pour maintenir la perméabilité des cathéters artériels périphériques, une perfusion continue d'HNF doit être administrée chez le nouveau-né comme chez les enfants plus âgés à une concentration de 0,5 U/ml avec une posologie recommandée de 1 ml par heure.

Thromboses des sinus veineux

En cas des thromboses des sinus veineux (TSV), il faut distinguer les TSV avec et sans hémorragie significative. Les nouveau-nés présentant une TSV sans hémorragie significative doivent être traités par héparine pendant 6 semaines à 3 mois. Sans anticoagulation, il existe un risque important d'augmentation de la taille de la TSV. L'option de temporiser pendant 5–7 jours sous surveillance radiologique, n'est pas recommandée qu'en cas de TSV accompagnée d'une hémorragie significative. Chez les enfants plus âgés, une procédure comparable est préconisée. Le risque de récurrence étant par ailleurs dans cette tranche d'âge significativement supérieur à celui des nouveau-nés, le traitement devra durer au moins 3 mois. En cas d'occlusion persistante, l'anticoagulation sera prolongée de 3 mois. Une thrombolyse, une thrombectomie ou une décompression chirurgicale ne seront recommandées chez les enfants plus âgés qu'en cas de TSV sévères, qui ne répondent pas à une héparinothérapie initiale.

Accident vasculaire cérébral ischémique artériel (AVCIA)

Le traitement de l'AVCIA chez les nouveau-nés est différent de celui des enfants plus âgés. Dans la mesure où le risque de récurrence chez le nouveau-né est relativement faible, un traitement antithrombotique ne sera généralement pas mis en œuvre dans cette tranche d'âge. En cas d'AVCIA cardio-embolique, une anticoagulation par héparine est également préconisée chez les nouveau-nés, ils manquent toutefois des recommandations concernant la durée de ce traitement. Chez les enfants plus âgés présentant un AVCIA, un traitement par AAS pendant au moins deux ans est recommandé. Chez des enfants plus âgés, s'il existe des signes de dissection carotidienne ou d'un événement cardio-embolique, un traitement par héparine ou un AVK d'au moins 6 semaines à 3 mois sera recommandé.

Correspondance:

PD Dr Manuela Albisetti

Abteilung Hämatologie Universitäts-Kinderspital Zürich

Steinwiesstrasse 75

CH-8032 Zürich

[manuela.albisetti\[at\]kispi.uzh.ch](mailto:manuela.albisetti[at]kispi.uzh.ch)

Références

- 1 Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest*. 2012;141(suppl.):e737S–e801S.
- 2 Chan VH, Monagle P, Massicotte P, Chan AK. Novel paediatric anticoagulants: a review of the current literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:144–51.
- 3 Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res*. 2006; 118:95–105.