

Hémostase néonatale et pédiatrique

Céline DESCONCLOIS

Service d'Hématologie biologique – GH APHP Paris Saclay

Journée du collège d'hématologie

9 décembre 2024

Hémostase néonatale et pédiatrique



- Système dynamique profondément influencé par l'âge
- Equilibre propre au nouveau-né, au nourrisson et à l'enfant
- Forte influence de l'âge (gestationnel et post-natal) sur la maturation des différentes composantes de l'hémostase
 - Maturation progressive depuis la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois voire jusqu'à l'adolescence
 - Maturation accélérée chez l'enfant prématuré
- Variations quantitatives et qualitatives

Coagulation Testing in Pediatric Patients: **The Young Are Not Just Miniature Adults**

Giuseppe Lippi, Semin Thromb Hemost. 2007 ; 33 : 816-20

Développement de l'hémostase

Vie fœtale



- mRNA de protéines endothéliales (VWF, TF, TFPI) détectés dès 4 SG
- Synthèse hépatique des facteurs de coagulation dès la 5 SG
- Détection activité coagulante et fibrinolytique dans plasma fœtal dès 10 SG
- Fonction probablement non uniquement en rapport avec la coagulation de certains facteurs : ex facteur tissulaire et différenciation cellulaire/prolifération (souris KO FT ou FII : létal ≠ KO FVIII ou TPA, PAI-1, plasminogène)
- Taux de VWF, FVIII and Fg proches de ceux des normes adultes dès la moitié de la grossesse
- Plaquettes : taux normal dès 18 SG
- Facteurs vitamino K-dépendants : développement progressif pendant la grossesse avec une augmentation durant les 10 dernières semaines de vie intra-utérine
- Vitamine K : Gradient mère/fœtus de 20:1 à 40:1, Dosage Vit K sang de cordon <0.05 µg/l

Développement de l'hémostase

Particularités du prématuré



- Plasma des enfants grands prématurés : génération de thrombine plus rapide que les enfants à terme et les adultes
 - Hypothèses : taux augmenté de FT circulant associé à des taux diminués de TFPI et d'AT
- Augmentation de l'expression du FT sur les monocytes et les cellules endothéliales
- Modifications non restreintes aux protéines de la coagulation

Développement de l'hémostase Nouveau-né



- Immaturité hépatique physiologique
- Carence en vitamine K
 - Faible passage transplacentaire
 - Faible concentration dans le lait maternel
 - Absence de flore intestinale endogène dans les premiers jours de vie (vitamine K2)
- Taux des facteurs vitamino K-dépendants (FII, FVII, FIX, FX) entre 30 et 50 % à la naissance
- Clairance augmentée des protéines de la coagulation
 - Augmentation des doses-poids pour les traitements de substitution des enfants avec déficits en facteurs (FVIII, IX, protéine C...)
 - Effet probable sur la pharmacocinétique des traitements anticoagulants

Comparaison aux valeurs adultes à la naissance

**Plus
basses**

F vit K dep (30-50%)

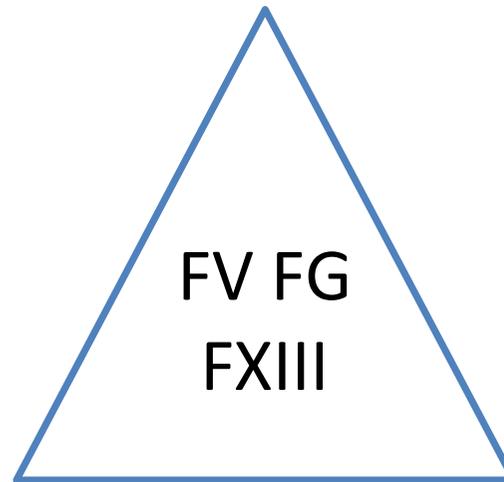
FXI PK KHPM (35%)

FXII (70%)

TFPI

AT PC PS

Pg (65%)



VWF
(FVIII)

α 2M

tPA PAI



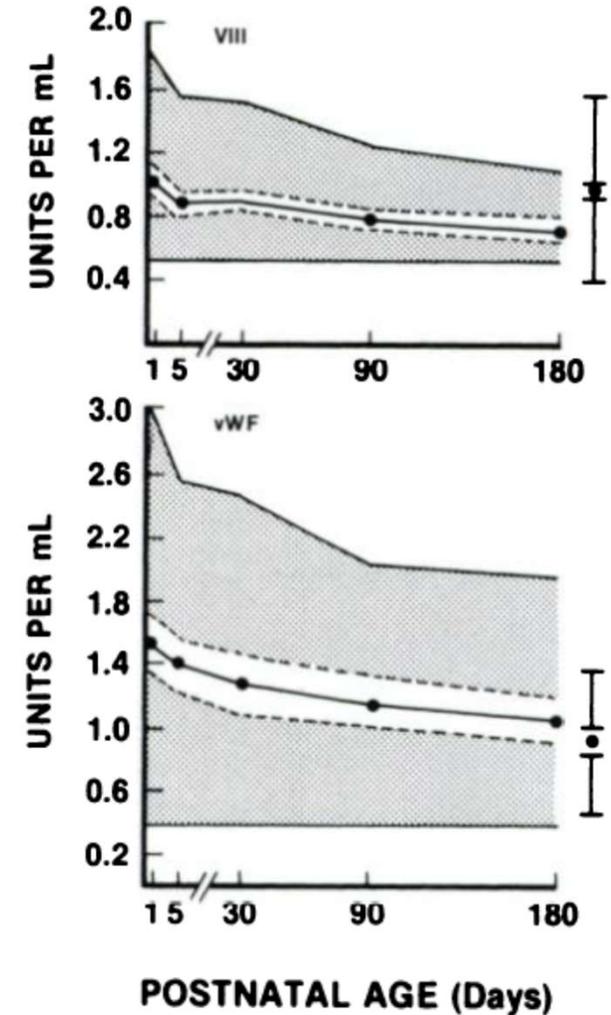
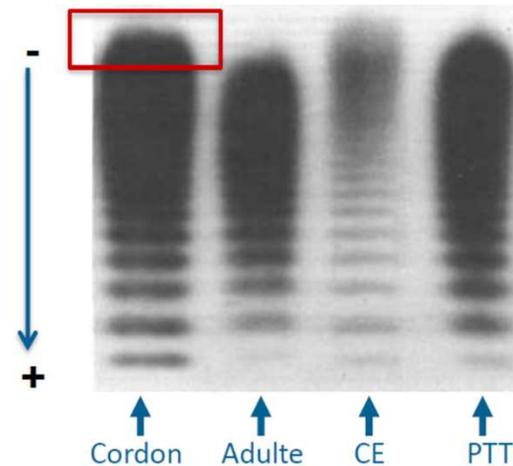
**Plus
hautes**



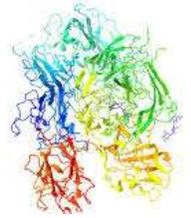
Facteur VIII et facteur Willebrand

1987 ANDREW ET AL

- Valeurs plus élevées à la naissance
 - Grande variabilité inter-individuelle
 - Présence de multimères de THPM du VWF à la naissance et dans les premiers jours de vie dans le plasma : défaut d'ADAMTS13 ?
 - Avant 1 an : pas d'influence du groupe sanguin
 - VWF : Nadir entre 6 et 12 mois, valeurs adultes entre 1 et 5 ans
 -  Dc Hémophilie A et VWD
- à la naissance
- Ratio FVIII/VWFAg
 - Taux augmentés sur sang de cordon



Difficultés d'interprétation Taux de VIII



Elliot, Nouveau-né à terme

J1 = Hémorragie digestive, transfert en Réanimation (transfusions)

- Bilan :

Plaquettes : 200 G/l

TCK M/T : 1.37, TP : 74 %, Fibrinogène : 3,65 g/L

FVIII : 60 %, FIX : 50 %, FXI : 42 %

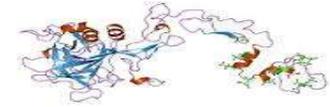
VWFAG: 102 % (**ratio FVIII/VWFAG: 0,59**, NI>0,70), VWRCo: 98 %

HEMOPHILIE A mineure, taux de FVIII à 6 mois 19 %

Taux augmenté du FVIII en période néonatale pouvant masquer un éventuel déficit

Difficultés d'interprétation

Taux de FIX



Théo, âgé de 3 mois, ancien prématuré

Bilan avant chirurgie :

- **TCA M/T : 1.58**
- TP : 70 % FII : 50 % FVII : 65% FX : 60 % FV : 110 %, Fg : 1,80 g/L
- FVIII : 85 %, **FIX : 18 %**, FXI : 36 %, F XII : 100 %

Questions :

-Chirurgie sous concentrés de facteur IX ? Oui car < 20%

-Déficit en facteur IX pouvant évoquer une hémophilie B mineure ? A contrôler..

Contrôle du bilan d'hémostase, 8 mois plus tard :

TCA M/T : 1.12, TP : 92 % Fg : 3,07 g/L FVIII : 96 %, FXI : 101 % **FIX : 88%**

Un déficit en facteur IX chez le nourrisson n'est pas synonyme d'hémophilie B mineure : taux à interpréter en fonction de l'âge

Difficultés d'interprétation A la naissance



Elvira, née à terme

- Bilan avant chirurgie (cardiopathie) :

TCA M/T : 1.51 (TP : 75 %) FII : 50 % FVII : 45% FX : 42 % FV : 100 % Fg 2,70 g/L

➤ FVIII : 95 % FIX : 33 % FXI : 46 %

➤ Bilan physiologique pour l'âge

Pas de prise en charge spécifique pour la chirurgie

Difficultés d'interprétation A la naissance



Evan, bilan de souffrance : ischémie à la naissance

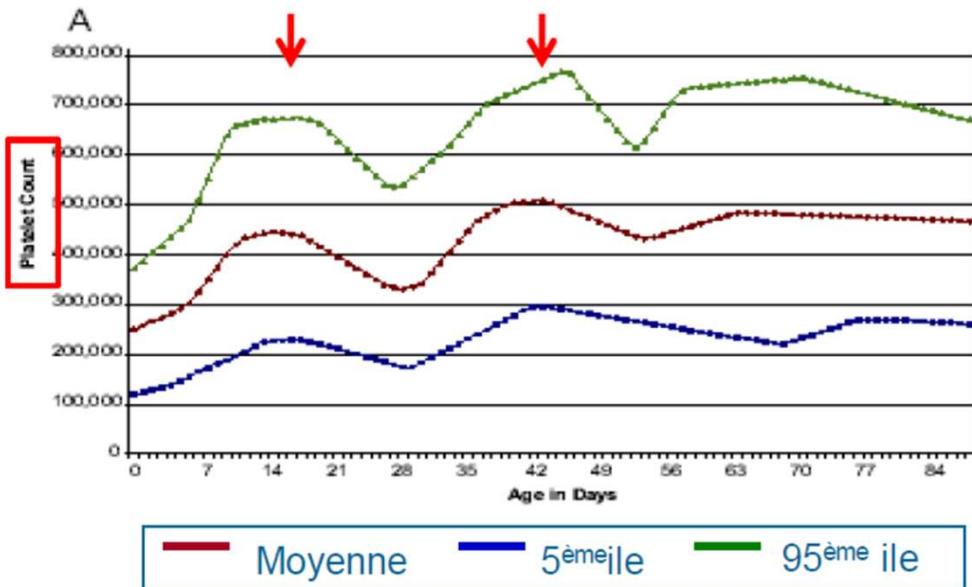
Bilan à J1 :

- **TCA M/T : 2,7**
- **TP : 20 % FII : 50 % FVII : 45% FX : 30 % FV : 15 % Fg 1,1 g/L**

- Bilan non physiologique pour l'âge
- Absence de caillot

Signe de souffrance / CIVD

Plaquettes en période néonatale

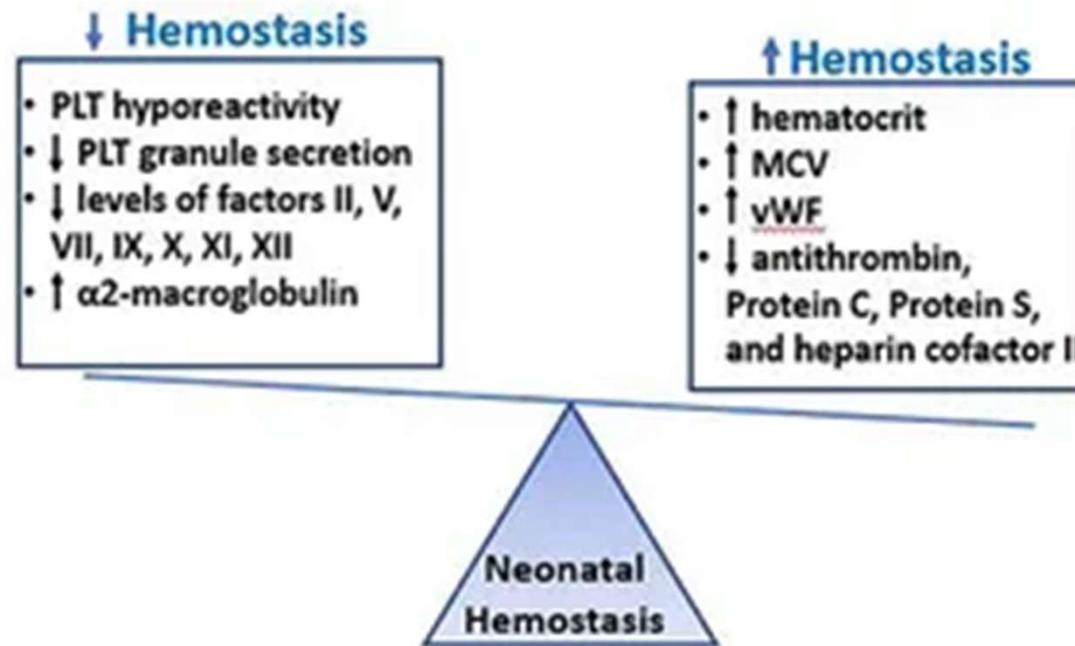


Christensen R. Seminars in Perinatology;2009

- Augmentation du taux de plaquettes progressive avec 2 pics d'hyperplaquettose
 - ↑TPO
 - Facteurs environnementaux : infection, carence martiale
- Défaut d'activation et d'agrégation plaquettaire

D'après MF Hurtaud-Roux et al, Anesth Reanim 2018

Equilibre du système hémostatique

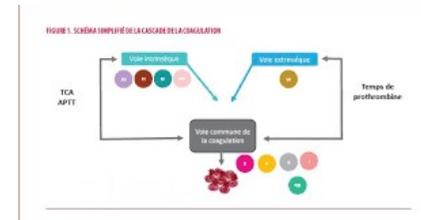


L'équilibre hémostatique global chez les nouveau-nés à terme en bonne santé est différent de celui des adultes, mais bien équilibré, et peut-être légèrement orienté vers la thrombose, avec des temps de saignement plus courts et un déclenchement plus rapide de la coagulation par rapport aux adultes en bonne santé.

P Davenport, Front. Pediatr., 02 March 2021, Sec. Pediatric Critical Care

Tests globaux

Peu informatifs jusqu'à 6 mois



TQ/TP :

TQ allongé puisque ↓ II VII X

- Assez peu informatif, peu corrélé au taux des facteurs explorés (TQ souvent normal)
- Privilégier les dosages unitaires des facteurs II V VII X (et moins consommateurs de plasmas)

TCA :

↑ à ↑ ↑ au moins jusqu'à 6 mois (voir âge corrigé), fonction des réactifs

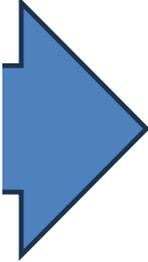
- ↓ II X IX
- ↓ XI
- ↓ FXII PK KHPM



« Correspondance » ↑ TCA / ↓ II VII X ? « Normes » ??

>>>> Dosages FVIII, IX et XI si TCA « trop » allongé

Evolution vers les valeurs adultes



Dès la naissance

QQ semaines

Puberté

FV

QQ jours

VWF

4 à 6 mois

PC

Fg (Fg foetal)

FII FVII FX

FIX

FXIII

FVIII

Phase contact

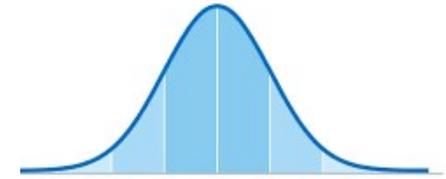
α 2AP

FXI FXII PK KHPM

Pg

D'après MF Hurtaud-Roux et al, Anesth Reanim 2018

Valeurs de références



- Exigences pour l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189
- Localement difficultés d'établissement : disponibilités des prélèvements limitées
- Littérature
 - Andrew M 1987 1988 1992
 - Monagle P 2006
 - Flanders MM 2005 2007
 - Appel IM 2012
 - Toulon Throm Haemost 2016

Données suffisantes pour les tests spécifiques

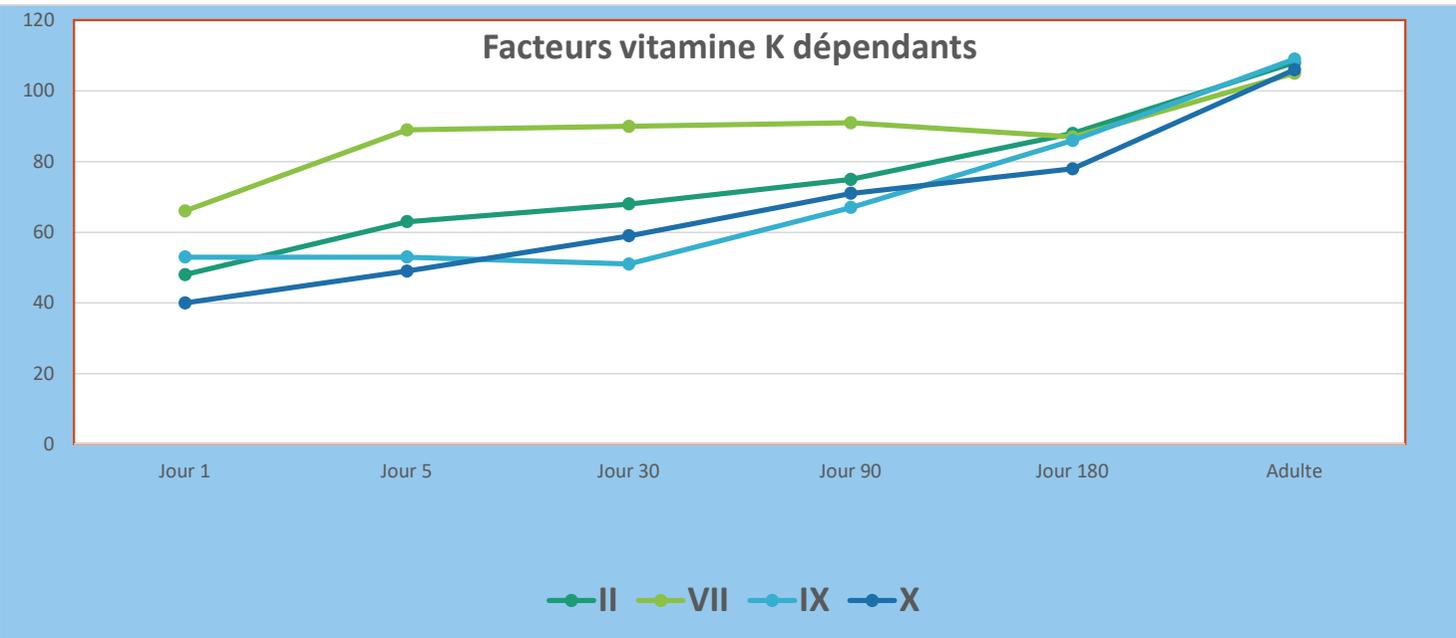
Données insuffisantes pour les tests globaux TQ/TCA jusqu'à 12 mois

Andrew Blood 1987 : nouveau-né à terme

Tests	Day 1 (n)	Day 5 (n)	Adult (n)
PT (s)	13.0 ± 1.43 (61)*	12.4 ± 1.46 (77)*†	12.4 ± 0.78 (29)
APTT (s)	42.9 ± 5.80 (61)	42.6 ± 8.62 (76)	33.5 ± 3.44 (29)
TCT (s)	23.5 ± 2.38 (58)*	23.1 ± 3.07 (64)†	25.0 ± 2.66 (19)
Fibrinogen (g/L)	2.83 ± 0.58 (61)*	3.12 ± 0.75 (77)*	2.78 ± 0.61 (29)
II (U/mL)	0.48 ± 0.11 (61)	0.63 ± 0.15 (76)	1.08 ± 0.19 (29)
V (U/MI)	0.72 ± 0.18 (61)	0.95 ± 0.25 (76)	1.06 ± 0.22 (29)
VII (U/mL)	0.66 ± 0.19 (60)	0.89 ± 0.27 (75)	1.05 ± 0.19 (29)
VIII (U/mL)	1.00 ± 0.39 (60)*†	0.88 ± 0.33 (75)*†	0.99 ± 0.25 (29)
vWF (U/mL)	1.53 ± 0.67 (40)†	1.40 ± 0.57 (43)†	0.92 ± 0.33 (29)†
IX (U/mL)	0.53 ± 0.19 (59)	0.53 ± 0.19 (75)	1.09 ± 0.27 (29)
X (U/mL)	0.40 ± 0.14 (60)	0.49 ± 0.15 (76)	1.06 ± 0.23 (29)
XI (U/mL)	0.38 ± 0.14 (60)	0.55 ± 0.16 (74)	0.97 ± 0.15 (29)
XII (U/mL)	0.53 ± 0.20 (60)	0.47 ± 0.18 (75)	1.08 ± 0.28 (29)
PK (U/mL)	0.37 ± 0.16 (45)†	0.48 ± 0.14 (51)	1.12 ± 0.25 (29)
HMW-K (U/mL)	0.54 ± 0.24 (47)	0.74 ± 0.28 (63)	0.92 ± 0.22 (29)
XIIIa (U/mL)	0.79 ± 0.26 (44)	0.94 ± 0.25 (49)*	1.05 ± 0.25 (29)
XIIIb (U/mL)	0.76 ± 0.23 (44)	1.06 ± 0.37 (47)*	0.97 ± 0.20 (29)
Plasminogen (CTA, U/mL)	1.95 ± 0.35 (44)	2.17 ± 0.38 (60)	3.36 ± 0.44 (29)

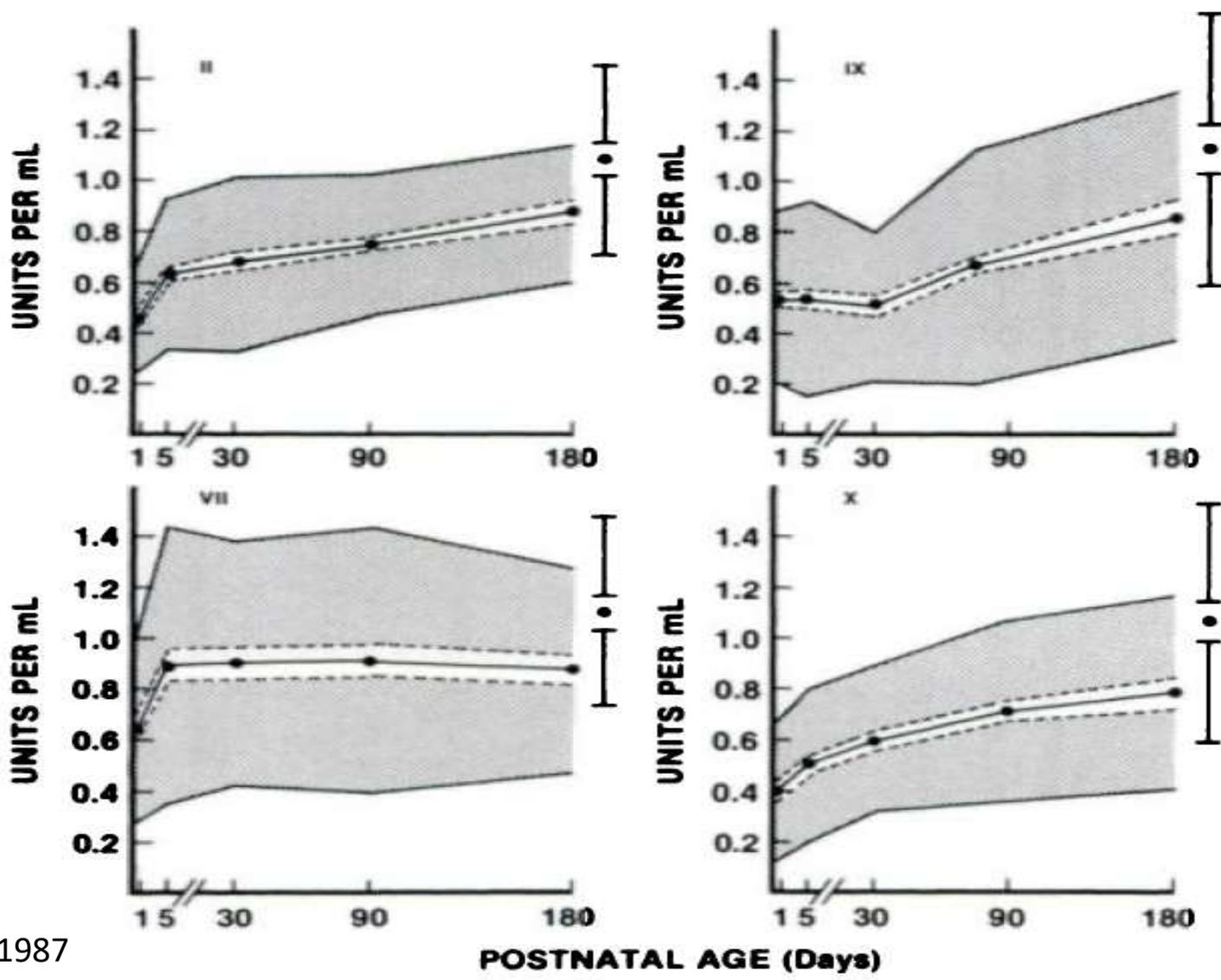
DIAGNOSTICA STAGO REAGENTS				
	Day 1	Day 3	1 month – 1 year	Adults
PT (sec/INR)				
STA®-Neoplastine® CI Plus	15.6 (14.4-16.4) N=21 (10F / 11M)	14.9 (13.5-16.4) N=25 (13F / 12M)	13.1 (11.5-15.3) N=35 (8F / 27M)	13.0 (11.5-14.5) N=51
INR	1.26 (1.15-1.35) N=21 (10F / 11M)	1.20 (1.05-1.35) N=25 (13F / 12M)	1.00 (0.86-1.22) N=35 (8F / 27M)	1.00 (0.80-1.20) N=51 (43F/8M)
APTT (sec)				
STA®-PTT-A	38.7 (34.3-44.8) N=21 (10F / 11M)	36.3 (29.5-42.2) N=25 (13F / 12M)	39.3 (35.1-46.3) N=33 (3F / 30M)	33.2 (28.6-38.2) N=42
STA®-C.K. Prest®	ND	ND	34.4 (31.1-36.6) N=20 (3F / 17M)	29.1 (25.7-31.5) N=40
FIBRINOGEN (g/l)				
STA®-Fibrinogen 5	2.80 (1.92-3.74) N=22 (10F / 12M)	3.30 (2.83-4.01) N=21 (10F / 11M)	2.42 (0.82-3.83) N=34 (7F / 27M)	3.1 (1.9-4.3) N=55 (47F/8M)

Facteurs vitamine K dépendants



Test	Jour 1	Jour 5	Jour 30	Jour 90	Jour 180	Adulte
PT (s)						
APTT (s)						
TCT (s)						
Fibrinogen (g/L)						
II (U/mL)						
V (U/MI)						
VII (U/mL)						
VIII (U/mL)						
vWF (U/mL)						†
IX (U/mL)						
X (U/mL)						
XI (U/mL)		0.38 ± 0.14 (60)	0.55 ± 0.16 (74)	0.97 ± 0.15 (29)		
XII (U/mL)		0.53 ± 0.20 (60)	0.47 ± 0.18 (75)	1.08 ± 0.28 (29)		
PK (U/mL)		0.37 ± 0.16 (45)†	0.48 ± 0.14 (51)	1.12 ± 0.25 (29)		
HMW-K (U/mL)		0.54 ± 0.24 (47)	0.74 ± 0.28 (63)	0.92 ± 0.22 (29)		
XIIIa (U/mL)		0.79 ± 0.26 (44)	0.94 ± 0.25 (49)*	1.05 ± 0.25 (29)		
XIIIb (U/mL)		0.76 ± 0.23 (44)	1.06 ± 0.37 (47)*	0.97 ± 0.20 (29)		
Plasminogen (CTA, U/mL)		1.95 ± 0.35 (44)	2.17 ± 0.38 (60)	3.36 ± 0.44 (29)		

Andrew Blood 1987



Andrew Blood 1987

Jour 1

Jour 3 1 mois

Adulte

COAGULATION FACTORS (%)				
STA®-Deficient II	54 (41-69) N=23 (13F / 10M)	62 (50-73) N=22 (11F / 11M)	90 (62-103) N=22 (7F / 15M)	110 (78-138) N=44
STA®-Deficient V	81 (64-103) N=22 (13F / 9M)	122 (92-154) N=22 (11F / 11M)	113 (94-141) N=20 (6F / 14M)	118 (78-152) N=44
STA®-Deficient VII	70 (52-88) N= 22 (12F / 10M)	86 (67-107) N=22 (11F / 11M)	128 (83-160) N=20 (6F / 14M)	129 (61-199) N=44
STA®-Deficient VIII	182 (105-329) N=20 (9F / 11M)	159 (83-274) N=25 (12F /13M)	94 (54-145) N=21 (6F / 15M)	160 (52-290) N=44
STA®-Deficient IX	48 (35-56) N=24 (11F / 13M)	72 (44-97) N=23 (11F /12M)	71 (43-121) N=21 (5F / 16M)	130 (59-254) N=44
STA®-Deficient X	55 (46-67) N=22 (12F / 10M)	60 (46-75) N=22 (11F /11M)	95 (77-122) N=21 (6F / 15M)	124 (96-171) N=44
STA®-Deficient XI	30 (7-41) N=20 (10F / 10M)	57 (24-79) N=22 (11F /11M)	89 (62-125) N=22 (6F / 16M)	112 (67-196) N=44
STA®-Deficient XII	58 (43-80) N=20 (9F / 11M)	53 (13-97) N=21 (11F /10M)	79 (20-135) N=21 (7F / 14M)	115 (35-207) N=44

Inhibitors	Day 1 (n)	Adult (n)
AT-III	0.63 ± 0.12 (58)	1.05 ± 0.13 (28)
α_2 -M	1.39 ± 0.22 (54)	0.86 ± 0.17 (29)
α_2 -AP	0.85 ± 0.15 (55)	1.02 ± 0.17 (29)
C ₁ E-INH	0.72 ± 0.18 (59)	1.01 ± 0.15 (29)
α_1 -AT	0.93 ± 0.22 (57)*	0.93 ± 0.19 (29)
HCI	0.43 ± 0.25 (56)	0.96 ± 0.15 (29)
Protein C	0.35 ± 0.09 (41)	0.96 ± 0.16 (28)
Protein S	0.36 ± 0.12 (40)	0.92 ± 0.16 (29)

Andrew Blood 1987

Jour 1

Jour 3 1 mois

Adulte

COAGULATION INHIBITORS (%)				
Antithrombin STA®-Stachrom AT III	76 (58-90) N=21 (9F / 12M)	74 (60-89) N=22 (10F / 12M)	109 (72-134) N=41 (8F / 33M)	96 (66-124) N=43
Protein C chromogenic STA®-Stachrom® Protein C	36 (24-44) N=22 (9F / 13M)	44 (28-54) N=21 (10F / 11M)	71 (31-112) N=25 (5F / 20M)	104 (74-164) N=42
Protein C clotting STA®-Staclof® Protein C	32 (24-40) N=20 (9F / 11M)	33 (24-51) N=22 (11F / 11M)	77 (28-124) N=24 (4F / 20M)	103 (54-166) N=44
Protein S clotting STA®-Staclof® Protein S	36 (28-47) N=22 (13F / 9M)	49 (33-67) N=24 (11F / 13M)	102 (29-162) N=41 (8F / 33M)	75 (54-103) N=44

Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022 Partie II : aspects méthodologiques et biologiques - v2.1

Tableau 4 : Valeurs de référence des inhibiteurs de la coagulation (%) chez les nouveau-nés à terme, les enfants et les adultes.
Table 4: Reference values for coagulation inhibitors [%] in term neonates, children and adults.

Références	J1	J3	J5	J15	J30	J90	J180	6-11 mois ou 7-12 mois	1-5 ans	6-10 ans	11-16 ans ou 11-18 ans	Adultes (> 16 ans)*
AT antigène												AT
29,30	63 ± 13		67 ± 13		78 ± 15	97 ± 12	104 ± 10			80-120		
AT activité												
31	76 58-90	74 60-89					109 72-134					80-120
32						105 81-126		110 90-132		80-120		
33				41 33-63		80 29-120		96 63-122	97 61-128	97 64-136	97 69-136	
PC antigène												PC
29,30	35 ± 9		42 ± 11		43 ± 11	54 ± 13	59 ± 11		66 40-92	69 45-93	83 55-111	
PC amidolytique												
31	36 24-44	44 28-54					71 31-112		96 65-127	100 71-129	94 66-118	
32						66 43-102		76 59-103		70-140		
33				39 27-48		51 23-95		80 47-151	93 59-148	101 46-154	99 72-155	70-140
PC coagulante												
31	32 24-40	33 24-51					77 28-124		94 50-134	94 64-125	88 59-112	
32						70 41-115		83 60-117	97 63-133	98 62-134	100 71-144	
33				38 30-115		82 28-128		85 44-151	86 61-144	91 39-170	95 66-127	
PS totale												PS
29,30	36 ± 12		50 ± 14		63 ± 15	86 ± 16	87 ± 16		86 54-118	78 41-114	72 52-92	
PS libre												≥ 60 (hommes)
33					84 61-108	95 48-127		86 63-139	86 53-135	95 62-142	94 61-131	
PS coagulante												≥ 50 (femmes non ménopausées)
31	36 28-47	49 33-67					102 29-162		101 67-136	109 64-154	103 65-140	
32						84 59-99		85 59-110	85 60-115	87 63-116	90 62-126	≥ 55 (femmes ménopausées)
33				90 29-115		82 33-154		88 52-138	98 60-149	105 67-162	99 53-147	

Légende : * [références : **28, 30, 33-36**] ; Andrew *et al.* : moyenne+1SD ou IC 95 % ; Monagle *et al.* : moyenne (limites : 95 % population) ; Appel *et al.* : médiane (IC 90 %) ; Toulon *et al.* : médiane (5^e - 95^e percentile).

Indications du bilan d'hémostase chez le nouveau-né et l'enfant

« Bilan hémorragique »

- Exploration d'un syndrome hémorragique
- Avant geste invasif, intervention chirurgicale (obligatoire avant l'âge de la marche, recommandations SFAR 2012)
- Traitement maternel
- Antécédent familial
- Co-morbidités

« Bilan thrombose »

- Accident thrombotique
- Purpura fulminans
- Antécédent familial

Indications bilan hémorragique

- Céphalématome à la naissance
- Hémorragie à la chute du cordon ombilical
- Saignement prolongé à la chute des dents de lait
- Epistaxis récurrentes
- Hématomes étendus
- Ecchymoses multiples

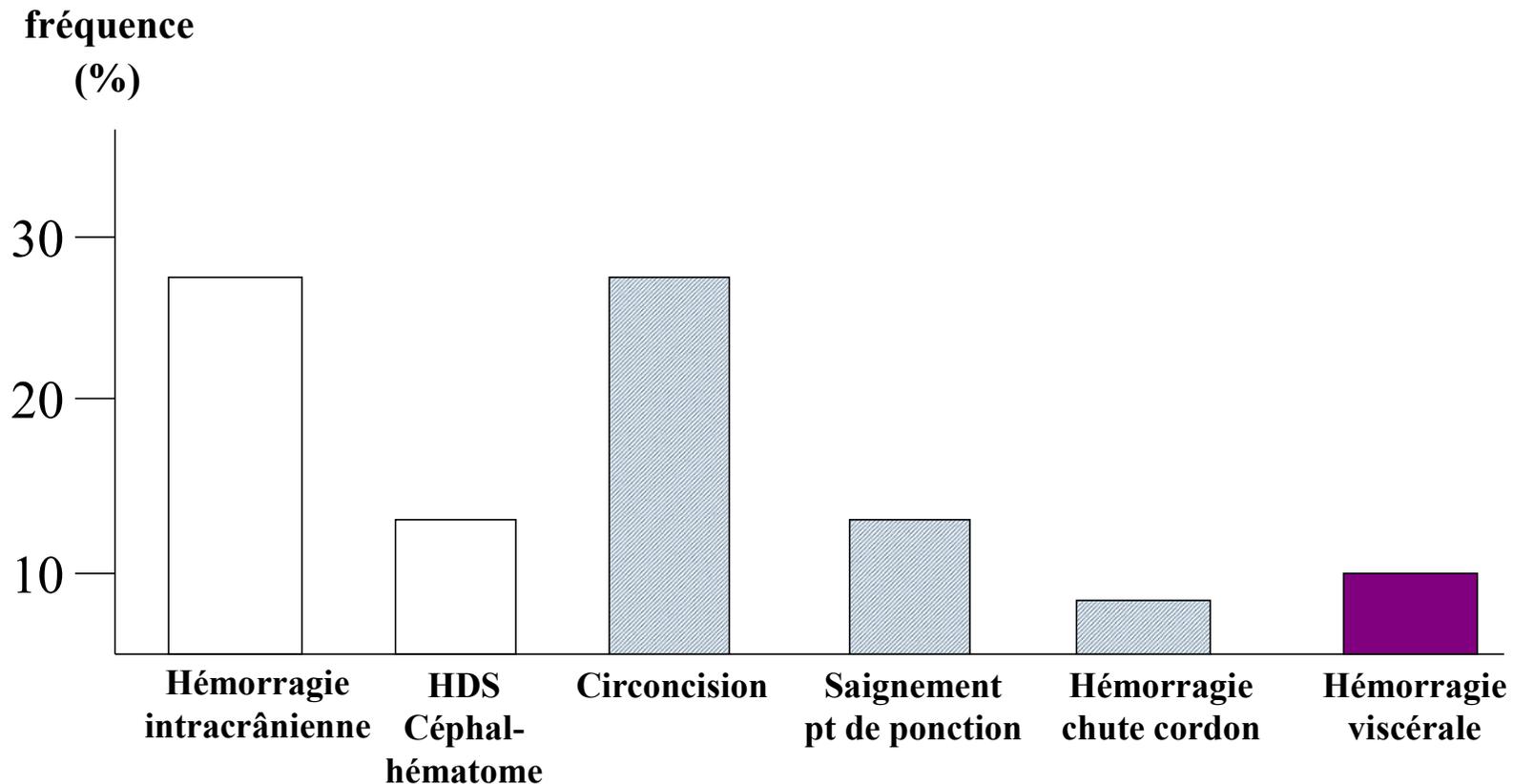
Recommandations SFAR 2012



Examens pré interventionnels systématiques

- **Bilan d'hémostase non recommandé, y compris le TCA, de façon systématique**, chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quel que soit le type d'intervention et d'anesthésie choisi, y compris en obstétrique et quel que soit l'âge de ces patients **à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche et chez l'adulte non interrogeable**.
- Bilan d'hémostase en cas d'hépatopathie, de malabsorption / malnutrition, de maladie hématologique, ou de toute autre pathologie pouvant entraîner des troubles de l'hémostase, ou de prise de médicaments anticoagulants, même en l'absence de symptômes hémorragiques.
- **Avis spécialisé en cas d'anamnèse de diathèse hémorragique** évocatrice d'un trouble de l'hémostase. Bilan biologique d'hémostase orienté en fonction de la pathologie suspectée.
- **Des résultats normaux des TCA, TQ et numération plaquettaire n'excluent pas une pathologie de l'hémostase exposant à un risque hémorragique péri-interventionnel**.

Manifestations hémorragiques néonatales de l'hémophilie



Medline 1966 → 1999
(Kulkarni et al, Br J Haematol 2001)

Syndrome du bébé secoué ou traumatisme crânien non accidentel par secouement HAS 2017



Démarche diagnostique :

- **Examens biologiques nécessaires :**

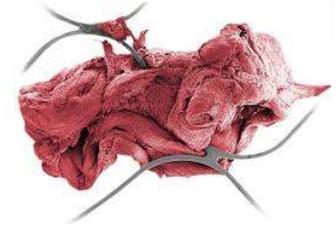
- NFS, hématocrite, ionogramme, dosage des lactates,
- Bilan d'hémostase (plaquettes, TP (taux de pro-thrombine), TCA (temps de céphaline activé), fibrinogène, facteur Von Willebrand (RCo et Ag) FVIII, FIX, FXI),
- Dosage des transaminases et de la lipase.

Difficultés liées au prélèvement



- Prélèvement difficile : souvent prélèvement activé, coagulé...
- Volume limité
- Activation du prélèvement : \downarrow TCA (ratio $< 0,7$) , \uparrow FV , \downarrow Fg
 - prélèvement difficile, au cordon ombilical (FT)
 - à la seringue (délai de mélange avec l'anticoagulant)
 - au cathéter (contamination par l'héparine)
- Non respect de l'optimum calcique
 - tubes mal remplis
 - hématocrite élevé

Difficultés d'interprétation Prélèvement coagulé



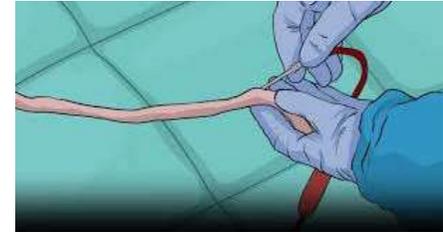
Emma, née à 32 SA, bilan à 40 SA, bilan pré-opératoire cure hernie inguinale

- Hémostase
TCA 24/35 sec, **ratio 0,69**
Fg **1,0 g/L**
FII 40 %, FVII 35%, FX 39 %
FV 155 %
- Hémogramme
GB 9 G/L FL normale
Plaquettes 78 G/L
Hématocrite 55 %

Prélèvements
coagulés

Difficultés d'interprétation du TCA

Sang de cordon



Mme N. accouche à 34 SA d'un garçon prématuré

➤ Hémostase sang de cordon :
FV : 96%
FII : 18 %
Fg : 9.1 g/l
TCA : 46/34 sec 1,35

➤ Hémostase sang veineux H12 :
(saignement points de ponction)
FV : 66 %
FII : 40 %
Fg : 4.7 g/l
TCA > 150/3, > 4
FVIII:C : < 1 %
VWF Ag : 177 %

Hémophilie
A sévère

Difficultés d'interprétation du TCA

Prélèvement activé



Maxence, Naissance par voie basse, à terme ; PN : 3.800g, RAS

- A 15 mois : hémorragie post-traumatique (plaie du front) persistant pendant 48 heures
- TQ : 100% ; TCA : ratio 1,0 30/30 sec (pvt très difficile)
- Nombreux hématomes des membres inférieurs ; douleurs articulaires (genoux, hanches) traitées par AINS
- A 5 ans, hématome abdominal post-traumatique échographie : hématome du foie

TCA : 98/31 s ratio 3,2

FVIII <1%

Maladie thromboembolique du nouveau né

- Incidence très variable en fonction des centres (types de thromboses, mode de screening)
 - Occurrence comparable entre nouveau-né à terme et prématuré, garçons et filles (sauf thromboses veine rénale : garçon)
 - 90% des thromboses veineuse néonatales associées avec un cathéter veineux central
 - Taux de récurrence : de 3,3 à 7 %
- Thromboses artérielles :
 - majorité AVC ischémique néonatal, révélation par crise d'épilepsie, 20 à 63 pour 100 000 naissances vivantes
 - Thromboses artérielles iatrogéniques liées à un cathéter artériel ombilical
 - Thromboses artérielles spontanées très rares
- Thromboses veineuses :
 - Thrombose associée à un cathéter (CVO et CVC), 0,24 pour 10 000 admissions en SI (registre canadien)
 - Thromboses intra cardiaques et chez les enfants avec maladie cardiaque congénitale complexe. CVC dans l'oreillette droite.

Pourquoi des recommandations spécifiques pour les nouveau-nés et enfants

1. Très nombreuses différences entre les nouveau-nés, enfants et adultes : « ce ne sont pas des adultes en miniature »
Croissance, développement, métabolisme, physiologie, régime, comorbidités, disponibilités et faisabilité des procédures médicales...
2. Epidémiologie, physiopathologie et histoire naturelle des TVP différentes chez nouveau-nés vs enfants vs adultes
3. Stratégies diagnostiques de l'adulte non adaptée / inefficaces chez les nouveau-nés et enfants (DDimères, scores cliniques)
4. Pharmacocinétiques, posologies (dose, fréquence), zones thérapeutiques, effets secondaires, profils d'efficacité : différents chez nouveau-nés et enfants vs adultes

Gold standard : 9th edition American College of Chest Physician (ACCP) guidelines for antithrombotic therapy in children. Chest 2012



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Paul Monagle, MBBS, MD, FCCP; Anthony K. C. Chan, MBBS;

Neil A. Goldenberg, MD, PhD; Rebecca N. Ichord, MD;

Janna M. Journeycake, MD, MSCS; Ulrike Nowak-Göttl, MD; and Sara K. Vesely, PhD

Conclusions: The evidence supporting most recommendations for antithrombotic therapy in neonates and children remains weak. Studies addressing appropriate drug target ranges and monitoring requirements are urgently required in addition to site- and clinical situation-specific thrombosis management strategies.

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e737S–e801S

Différence pédiatrie/adulte

1. Epidémiologie thromboembolisme
2. Système hémostatique dynamique
3. Distribution, liaison et clairance des antithrombotiques
4. Fréquence et type des comorbidités
5. Limitation des gestes diagnostiques (AG...)
6. Accès vasculaire limité
7. Présentation des antithrombotiques non adaptée (HBPM +++)
8. Régime alimentaire (AVK ++)
9. Compliance et compréhension du traitement (enfants et adolescents)

Héparine non fractionnée HNF (1)



• Recommandation Grade 2C :

1.1. We suggest that therapeutic unfractionated heparin (UFH) in children is titrated to achieve a target range of anti-Xa activity of 0.35 to 0.7 units/mL or an activated partial thromboplastin time (aPTT) range that correlates to this anti-Xa range or to a protamine titration range

of 0.2 to 0.4 units/mL (Grade 2C). We suggest that when initiating UFH therapy, UFH boluses be no greater than 75 to 100 units/kg and that boluses be withheld or reduced if there are significant bleeding risks (Grade 2C). We suggest avoiding long-term use of therapeutic UFH in children (Grade 2C).

Table 3—[Section 1.1.5] Protocol for Systemic Heparin Administration and Adjustment for Pediatric Patients

I. Loading dose: heparin 75 units/kg IV over 10 min				
II. Initial maintenance dose: 28 units/kg per h for infants aged < 1 y; 20 units/kg per h for children aged > 1 y				
III. Adjust heparin to maintain aPTT of 60-85 s (assuming this reflects an anti-Xa level of 0.35-0.70):				
aPTT, s	Préférence pour l'anti-Xa chez les enfants de moins de 1 an			repeat aPTT
< 50	Fréquence des contrôles doit être adaptée à la situation et doit restée pragmatique			4 h
50-59	0	0	0	4 h
60-85	0	0	0	Next day
86-95	0	0	-10	4 h
96-120	0	30	-10	4 h
> 120	0	60	-15	4 h
IV. Obtain blood for aPTT 4 h after administration of the heparin loading dose and 4 h after every change in the infusion rate				
V. When aPTT values are therapeutic, a daily CBC and aPTT				

Adapted with permission.⁵³ aPTT = activated partial thromboplastin time.

Héparine non fractionnée HNF (2)



- Doses préventives : dose communément admise : 10 UI/kg/h en perfusion continue
- Effets secondaires :
 - saignements, cause la plus fréquente d'hémorragies fatales : surdosage accidentel, nn ++ (erreur de flaconnage, concentration différente). En cas de saignements, arrêt de la perfusion, demi-vie très courte donc clairance rapide sinon utilisation du sulfate de protamine (dose d'HNF reçue les deux dernières heures)
 - Ostéoporose : 3 cas publiés dont deux avec FDR associé, par précautions éviter ttt au long cours si autre anticoagulant disponible
 - Thrombopénie Induite par l'Héparine : de 0 à 2,3 % des enfants traités, quelle que soit la dose utilisée, Switch pour danaparotide sodique ou argatroban

Héparine de bas poids moléculaires HBPM

- Recommandation Grade 2C :**

1.2. We suggest, for neonates and children receiving either once- or twice-daily therapeutic LMWH, that the drug be monitored to a target anti-Xa activity range of 0.5 to 1.0 units/mL in a sample taken 4 to 6 h after subcutaneous injection or 0.5 to 0.8 units/mL in a sample taken 2 to 6 h after subcutaneous injection (Grade 2C).

Table 5—[Section 1.2.3] Doses of LMWH Used in Pediatric Patients

Drug	Weight	Age	Initial Treatment Dose	Initial Prophylactic Dose
Weight-dependent dose of reviparin	< 5 kg	na	150 u/kg/dose q12h	50 u/kg/dose q12h
	> 5 kg	na	100 u/kg/dose q12h	30 u/kg/dose q12h
Age-dependent dose of enoxaparin ^a	na	< 2 mo	1.5 mg/kg/dose q12h	0.75 mg/kg/dose q12h
	na	> 2 mo	1.0 mg/kg/dose q12h	0.5 mg/kg/dose q12h
Pediatric (all ages) dose of dalteparin ^b	na	all	129 ± 43 u/kg/dose q24h	92 ± 52 u/kg/dose q24h
Age-dependent dose of tinzaparin	na	0-2 mo	275 u/kg	...
	na	2-12 mo	250 u/kg	...
	na	1-5 y	240 u/kg	...
	na	5-10 y	200 u/kg	...
	na	10-16 y	175 u/kg	...

Enoxaparin
1 mg = 100 UI

na = not applicable.

^a Enoxaparin has 110 anti-factor Xa units/mg.¹¹⁵

^b Dalteparin has 100 anti-factor Xa units/mg.

Lovenox° Enoxaparine

Traitement Curatif

- Chest 2012 :

Nouveau-né et prématuré, âge corrigé < 2 mois : 150 UI/kg/12 h

Cible anti-Xa 0,5 à 1,0 UI/ml 4 à 6h après l'injection

- Malowany Thromb Res 2008 : nécessité de dose plus importante (en l'absence de risque hémorragique important associé)

Prématuré : 200 UI/kg/12h

Nouveau né à terme : 170 UI/kg/12h

Cible anti-Xa 0,5 à 1,0 UI/ml 4 à 6h après l'injection



HBPM en pratique (1)

- Enoxaparine Lovenox^o

Dose traitement curatif si âge corrigé < 2 mois :

- 150 UI/KG/12h,
- Contrôle 4 à 6 h après la 3^{ème} injection, cible anti-Xa 0,5 à 1,0 UI/ml
- En cas d'anti-Xa inefficace, augmentation de la dose :
 - Si < 0,3 UI/ml + 25%
 - Si entre 0,3 et 0,5 UI/ml +10 %



HBPM en pratique (2)

- Enoxaparine Lovenox°

Seringue pré-remplies de 2 000 UI/0,2 ml ou 4 000 UI/0,4 ml

Préparation de la dose à injecter :

Dose > 1 000 UI, ne pas diluer

Dose < 1 000 UI :

– diluer une seringue de 2 000 UI / 0,2 ml



HBPM en pratique (3)

- Tinzaparine Innohep^o

Nouveau-né et prématuré, âge corrigé < 2 mois : 275 UI/kg/2

En général en relais du Lovenox^o en 2x/jour

Seringue pré-remplies de 10 000 UI/0,5 ml, graduées tous les 0,05 ml/1 000 UI

Préparation de la dose à injecter en diluant une seringue de 10 000 UI/0,5 ml.



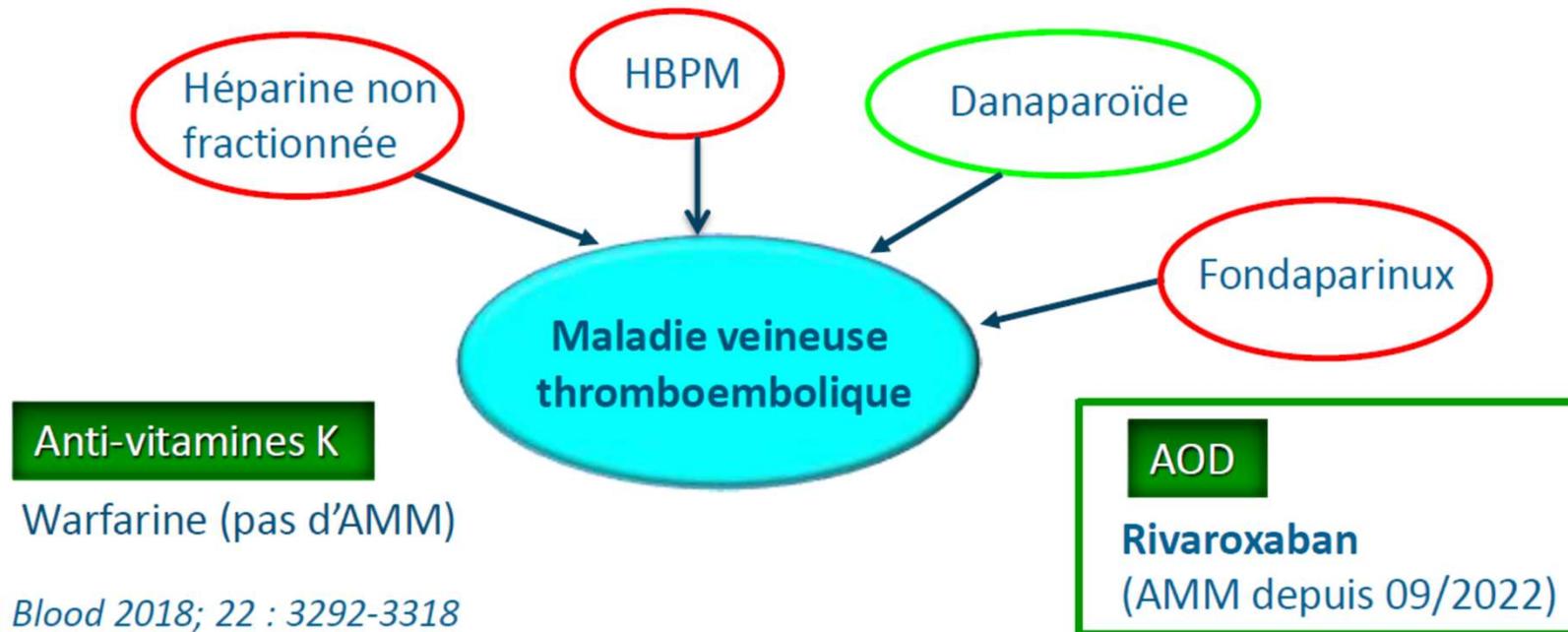
HBPM

- Effets secondaires :

- saignements sévères 5% des nouveau-nés, risque augmenté pour les prématurés non prouvé (pas saignements majeurs dans une série de 10 prématurés). Saignements mineurs très fréquents. Utilisation possible du sulfate de protamine mais neutralisation de l'activité anti-lia uniquement, dose dépend de la dose et du type d'HBPM
- Pas de données concernant TIH, ostéoporose, ou réactions d'hypersensibilité

Traitements anti-thrombotiques chez l'enfant

Inhibiteurs indirects et directs de la thrombine et/ou du FXa



Monagle P. *Blood* 2018; 22 : 3292-3318
Male C. *Lancet Haematol* 2020;7(1):e18-e27
www.has-sante.fr

D'après MF Hurtaud-Roux

Aires de recherche MTEV et enfants

- **Histoire naturelle de la maladie thromboembolique chez le nouveau-né et l'enfant** : devenir long terme des thromboses asymptomatiques... pour adapter au mieux les options thérapeutiques en fonction des bénéfices/risques
- **Intensité de la thérapie anticoagulante** : efficacité et sécurité des traitements utilisés restent encore incertaines
- **Durée du traitement** : actuellement extrapolation des pratiques adultes, sans preuve de pertinence
- **Rôle des interventions non pharmacologiques** : radiologie interventionnelle et procédures chirurgicales augmentent sans études comparatives disponibles
- **Complications non-hématologiques des thérapies** : le but de tous les traitements pédiatriques devrait être un développement long-terme normal physique, neurologique et psycho-social. Possible impact sur le développement cognitif et la densité osseuse.
- Et bien d'autres encore : comparaison AC/AAP, étude pédiatriques pour les nouveaux traitements disponibles...

Pour améliorer la prise en charge des nouveau-nés et des enfants avec thromboses.

Hémostase pédiatrique



Equilibre hémostatique dynamique

Interprétation en fonction de l'âge corrigé et des variations physiologiques

Discussion avec le clinicien pour indications et interprétations des bilans

Limites pré-analytiques fréquentes

A partir de 6 à 12 mois : valeurs adultes (hors PC)

Merci de votre attention