

Anticoagulation en pédiatrie

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (2002; 15 [5]: 34–37)

Introduction

Les thromboses chez l'enfant étaient considérées comme étant pratiquement inexistantes jusqu'il y a quelques années. Plus récemment, les progrès dus à la prise en charge de maladies auparavant létales ainsi que l'amélioration des procédures diagnostiques ont conduit à une augmentation des complications thromboemboliques en pédiatrie. Les complications à long terme d'une thrombose, comme par exemple une insuffisance veineuse chronique, sont aussi graves chez l'enfant que chez l'adulte. De par leur longue espérance de vie, les complications graves auxquels ils sont confrontés, comme par exemple la moindre croissance d'une extrémité, doivent être supportées leur vie durant. La prophylaxie thrombotique ainsi que le moment où le traitement optimal doivent être administrés ont par là acquis une signification nouvelle en pédiatrie. Les anticoagulants à disposition aujourd'hui sont principalement l'héparine standard (HS), les héparines à bas poids moléculaire (HBM) et les anticoagulants oraux (AO). Comme nous l'expliquerons plus loin, les HBM ont énormément d'avantages par rapport à l'HS et les AO, de sorte que ces derniers tendent à être de moins en moins utilisés, et seulement lors d'indications particulières. Ce résumé a pour but de faire le point sur l'actualité de l'anticoagulation chez l'enfant lors de thromboses veineuses profondes (TVP) ou d'embolies pulmonaires (EP).

Héparine

Mode d'action

Les héparines sont des glucosaminoglycans, composés de D-glucosamine sulfatés et de D-acide glucuronique. L'HS est composée d'un mélange de molécules de longueur différente (poids moléculaire entre 3'000 et 30'000 Dalton). Les HBM sont formées par un clivage chimique ou enzymatique des molécules de l'HS et ont un poids moléculaire moyen de 4'000 à 5'000 Dalton.

L'héparine produit un effet anticoagulant en accélérant l'inactivation de la thrombine et du facteur Xa (FXa) par l'antithrombine III. L'inhibition de la thrombine nécessite une molécule d'au moins 18 unités saccharidiques. La fréquence relative de cette chaîne moléculaire est régulière dans l'HS, de ce fait l'HS développe une activité anticoagulante égale pour le FXa et la thrombine. Les HBM agissent par contre beaucoup plus efficacement contre le FXa que contre la thrombine, parce que le pourcentage de molécules ayant au moins 18 unités saccharidiques est beaucoup plus petit chez les HBM que chez l'HS.

Les HBM permettent une meilleure prévision de leur effet anticoagulant que l'HS. Ceci est dû au fait que les HBM se lient moins aux protéines plasmatiques, aux cellules endothéliales et aux macrophages que l'HS, ce qui assure une meilleure biodisponibilité, une demi-vie plus longue et une élimination rénale linéaire et dose-indépendante.

Monitoring

Le monitoring du traitement par l'HS se fait par la détermination de l'aPTT. Le taux thérapeutique de l'aPTT lors de TVP/EP chez

l'enfant se situe entre 60 et 85 secondes, ce qui devrait correspondre à une concentration sanguine d'héparine de 0.35–0.7 UI/ml (activité anti-FXa). Chez 30 % des enfants environ, la concentration effective d'héparine ne correspond pas au taux de l'aPTT. Ceci conduit malheureusement à des changements de dosage inutiles et parfois dangereux et à des prises de sang répétées pour déterminer le nouvel aPTT.

Le monitoring du traitement par les HBM n'est possible que par la détermination de l'activité de l'anti-FXa. Pour le traitement de la TVP/EP chez les enfants, la marge thérapeutique optimale de l'activité anti-FXa se situe entre 0.5 et 1.0 UI/ml. Le premier contrôle de l'activité anti-FXa se fait après 2 à 3 doses, 4 heures après la dernière dose matinale. Si l'activité anti-FXa se trouve dans la marge thérapeutique, les contrôles suivants peuvent se faire une fois par semaine ou une fois par mois. Même si des études chez l'adulte ont montré qu'une application sous-cutanée, non surveillée, des HBM est aussi sûre et efficace qu'un traitement i.v. par l'HS, une surveillance minimale du traitement par les HBM chez l'enfant devrait toujours être considérée, ceci particulièrement chez les nouveau-nés et chez les enfants qui pourraient développer une insuffisance rénale ou une coagulopathie du fait de leur maladie de base.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une surveillance lors d'héparinothérapie prophylactique.

Mode d'administration et dosage

L'HS est administrée par voie intra-veineuse, les HBM par voie sous-cutanée.

Les injections des HBM peuvent aussi être administrées au moyen de cathéters sous-cutanés (Insuflon®) qui peuvent rester in situ jusqu'à 7 jours, ce qui permet une réduction du nombre de piqûres de 14 à 1 par semaine. Le dosage de l'HS (héparinate de sodium) pour le traitement et la prophylaxie de la TVP/EP est illustré dans le *tableau 1*. Environ 90 % des enfants atteignent la valeur thérapeutique de l'aPTT après une dose de départ intraveineuse de 75 U/kg. La dose d'entretien est âge-dépendante: les nouveaux-nés ont besoin d'une dose supérieure, en raison d'une élimination rapide de l'HS due aux plus grand volume de distribution.

Jusqu'à présent seules les préparations des HBM Enoxaparin et Reviparin-Sodium (ce dernier n'est pas sur le marché suisse) ont été testées chez l'enfant en fonction du dosage. Le *tableau 2* montre le dosage thérapeutique et prophylactique de l'Enoxaparin. Il faut remarquer que le dosage de

l'Enoxaparin est également âge-dépendant. En dessous de 2 mois, les enfants nécessitent une dose plus grande qu'après l'âge de 2 mois.

Effets secondaires

- **Saignements:** Le taux de complications hémorragiques chez l'enfant lors d'anticoagulation avec l'HS est de 2 %. Les méta analyses d'études randomisées comparant les HBM à l'HS lors d'accidents thrombo-emboliques chez l'adulte, ont montré que les complications hémorragiques sont moins fréquentes avec l'HBM qu'avec l'HS. Lors de saignements, tout traitement héparinique doit être immédiatement arrêté. Tout saignement sévère et cliniquement relevant peut être contrôlé rapidement avec une dose intraveineuse de protamine HCl. La protamine HCl peut entièrement neutraliser l'activité anti-thrombine de l'HS. L'activité anti-FXa des

HBM n'est neutralisée qu'à 75 % in vitro; chez l'animal, il a été cependant montré que les hémorragies dues aux HBM peuvent être complètement arrêtées par la protamine HCl.

- **Ostéoporose:** L'ostéoporose est reconnue comme étant un important effet secondaire d'un traitement de longue durée de l'HS chez l'adulte. Bien qu'il n'y ait pas de données quant à une telle association chez l'enfant, un traitement prolongé à l'HS devrait être évité. Chez l'adulte, l'effet des HBM sur la densité osseuse n'est pas aussi grave que celui de l'HS. Il n'y a pas de données correspondantes chez l'enfant, hormis le report du cas de deux sœurs avec un déficit homozygotique en protéine C, ayant une densité osseuse normale, après trois ans de thérapie sous-cutanée prophylactique avec les HBM.

- **Thrombocytopénie induite par l'héparine:** La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est causée par des anticorps héparine-dépendants, activant les thrombocytes, ou par des anticorps contre le facteur 4 des thrombocytes. Elle débute chez environ 1 % des adultes 5 à 10 jours après le début de l'héparinothérapie et cause de graves accidents thrombo-emboliques. La TIH est plus rare chez l'adulte sous les HBM que sous HS. Chez l'enfant, la TIH est encore plus rare, mais devrait toujours faire

Tableau 1: Dosage de l'héparine standard

		Enfants < 1 an	Enfants > 1 an
Traitement	1. Bolus i.v.	75 U/kg pendant 10 minutes	
	2. Perfusion en continu	28 U/kg/h	20 U/kg/h
Prophylaxie	Perfusion en continu	10 U/kg/h	

Tableau 2: Dosage de l'Enoxaparin

	Enfants < 2 mois	Enfants > 2 mois
Traitement	1.5 mg/kg/dose s.c. toutes les 12 h	1.0 mg/kg/dose s.c. toutes les 12 h
Prophylaxie	0.75 mg/kg/dose s.c. toutes les 12 h	0.5 mg/kg/dose s.c. toutes les 12 h

partie du diagnostic différentiel, lorsque toute autre cause de thrombocytopénie est exclue. Si une TIH est présente, tout traitement héparinique doit être cessé immédiatement et une anticoagulation avec Danaparoid ou Hirudin doit être instaurée.

Anticoagulation orale

Mécanisme d'action

Les anticoagulants oraux sont des antagonistes de la vitamine K. Leur action anticoagulante est basée sur l'inhibition réversible du cycle de la vitamine K et donc de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants (FII, FVII, FIX et FX).

Monitoring

L'anticoagulation orale est monitorée par le contrôle du temps de prothrombine (Quick). Le temps de prothrombine devrait être donné par l'INR (International Normalized Ratio), reconnu par l'OMS, parce que chaque valeur mesurée est basée sur un réactif standard de thromboplastine et est thromboplastine indépendant, permettant une comparaison des valeurs. La marge thérapeutique optimale pour le traitement et la prophylaxie de la TVP/EP est un INR compris entre 2 et 3.

Chez l'enfant, l'anticoagulation orale nécessite une surveillance plus fréquente que chez l'adulte. Cela pourrait être dû aux raisons suivantes: (1) Une nourriture pauvre en vitamine K (lait maternel), ou une nourriture avec complément en vitamine K (nutrition parentérale totale, substituts du lait maternel), induisant une

Tableau 3: Substances interagissant avec l'anticoagulation orale

Effets renforcés	Effets diminués
Acide acétylsalicylique	Adrénaline
Amiodarone	Barbituriques
Amoxicilline	Carbamazépine
Céfaclor	Ciclosporine
Ceftriaxone	Corticostéroïdes* (systémiques)
Chloralhydrate	Digitale
Chloramphénicol	Diurétiques
Erythromycine	Inhibiteurs de l'ovulation
Métronidazole	Phénytoïne*
Pénicilline	Rifampicine
Ranitidine	Dérivés de la vitamine K
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	Vitamines combinées

* Peut aussi renforcer l'effet

augmentation de la sensibilité ou de la résistance aux AO. (2) Les enfants souffrant de maladies primaires graves ou d'infections à répétition reçoivent souvent de nombreux médicaments qui influencent la résorption intestinale ou le métabolisme des AO.

Dosage

Le dosage des AO chez les enfants avec un INR de base normal figure dans le *tableau 4*. La préparation la plus utilisée en Europe est le Phenprocouman (Marcoumar®), qui a une demi-vie plasmatique de 160 heures.

Tableau 4: Dosage de l'anticoagulation orale

Dose initiale: jour 1: 0.2 mg/kg 1x/jour (maximum 5 mg/dose)		
INR	Dose initiale jour 2-4	Dose d'entretien (dès le jour 5)
1.1-1.3	Comme dose initiale au jour 1	Augmenter la dose de 20%
1.4-1.9	50% de la dose initiale au jour 1	Augmenter la dose de 10%
2.0-3.0	50% de la dose initiale au jour 1	Pas de changement
3.1-3.5	25% de la dose initiale au jour 1	Réduire la dose de 10%
> 3.5	Stop jusqu'à INR < 3.5, puis continuer avec 50% de la dernière dose	Stop jusqu'à INR < 3.5, puis continuer avec 80% de la dernière dose

Comme les facteurs vitamine K-dépendants sont physiologiquement bas à la naissance (env. 50 % de la valeur adulte) et qu'il y a une carence en vitamine K, une anticoagulation orale devrait si possible être évitée chez le nourrisson.

Effets secondaires

- **Saignements:** Des saignements cliniquement non relevants apparaissent dans 20 % des cas lors d'une anticoagulation orale chez l'enfant. Le risque de complications par saignements graves chez les enfants avec une valve mécanique cardiaque a été estimé à 3.2 % patient-année. Lors de saignements cliniquement relevants, il faut administrer de la vitamine K (Konaktion MM®) s.c. ou i.v. lente et du FFP ou le complexe-Prothrombin i.v.

Durée de l'anticoagulation

Les TVP sont traitées chez l'enfant par les HBM ou l'HS les 5 à 10 premiers jours, puis avec les HBM ou les AO pour 3 mois (TVP secondaire), 6 mois (TVP spontanées), ou plus longtemps (dans le cas de TVP récidivantes parfois à vie). Les AO peuvent être donnés dès le second jour du traitement anticoagulant avec les HBM ou l'HS, et aussi longtemps conjointement, jusqu'à ce que l'INR atteigne une valeur entre 2 et 3 durant 2 jours consécutifs. Pour l'EP, un traitement de départ de 7 à 10 jours est recommandé, suivi d'au moins 3 à 6 mois de traitement avec les HBM ou les AO.

Choix de l'anticoagulation

Les HBM se distinguent des autres anticoagulants par un monitoring minimal, une incidence moindre d'effets secondaires (hémorragie, ostéoporose et TIH), aucune interaction avec le régime alimentaire ou avec d'autres médicaments, et la possibilité d'une administration par voie sous-cutanée, ce qui représente un net avantage chez les enfants qui ont un pauvre capital veineux. De plus, les HBM ont comme avantage par rapport à l'HS une biodisponibilité plus élevée, une demi-vie plus longue et une élimination dose-indépendante. Les HBM se sont imposées comme médicament de choix, indépendamment de l'âge ou de la maladie primaire de l'enfant pour le traitement et la prophylaxie de la TVP/EP. L'HS ne constitue une alternative que pour les patients avec une insuffisance rénale grave, ou lors de la nécessité d'un on/off rapide de l'anticoagulation. Les AO ne devraient être préférés que lors d'anticoagulation de longue durée (≥ 6 mois) ou à vie.

Références

- Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: 344-370 S.
- Albigsetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 71-77.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1977; 337: 688-698.
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, Mitchell L. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999; 94: 3007-3014.

Manuela Albigsetti, Zurich

Traduction: Mascha Rochat, Zurich

Adresse de l'auteure:

Dr med. Manuela Albigsetti
Leiterin der Thrombose-Sprechstunde
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
8032 Zurich
E-Mail: manuela.albigsetti@kispi.unizh.ch