

Événements thromboemboliques veineux chez l'enfant

Manuela Albisetti, Zurich

Traduction: Gabriele Martin, Genève

Les événements thromboemboliques veineux (ETV) sont beaucoup plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Cela s'explique par le fait qu'en pédiatrie ils représentent principalement une complication secondaire à des mesures thérapeutiques, alors que chez l'adulte les ETV sont en grande partie d'origine idiopathique. Les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge de maladies graves, souvent fatales par le passé ont induit paradoxalement une augmentation de l'incidence des ETV chez l'enfant. Simultanément, le vif intérêt que cela a suscité chez les spécialistes pour les ETV de l'enfant a favorisé la réalisation de progrès considérables notamment sur le plan des connaissances de l'épidémiologie des ETV, nettement plus compliquée chez l'enfant. Il reste cependant beaucoup de questions ouvertes, qui appellent la poursuite des études prospectives et/ou multicentriques en cours et requièrent en outre des avancées d'une recherche ciblée. Cet article présente l'état actuel des connaissances sur les ETV en pédiatrie, excepté les thromboses du système nerveux central.

Incidence

L'incidence des ETV chez l'adulte est de 19.2 pour 10000 adultes par année. Elle n'est pas définie aussi précisément chez l'enfant;

certain registres nationaux, résumés dans le *tableau 1*, permettent d'en faire une estimation.

Il apparaît d'emblée que, pour les enfants entre 0 et 18 ans, l'incidence des ETV consignés dans ces registres dépend fortement de l'âge, s'inscrivant entre 0.07 et 0.49 pour 10000 enfants par année. Elle est ainsi clairement plus basse que chez l'adulte. Elle est plus fréquente pour les enfants de moins d'un an et de plus de 15 ans que pour les enfants entre 2 et 14 ans. Chez les adolescents, ce sont les jeunes filles qui sont le plus souvent touchées, différence qui s'explique par des grossesses précoces. Selon le National Hospital Discharge Survey aux EU, l'incidence des ETV est, dans toutes les tranches, d'âge environ deux fois plus élevée chez les Afro-Américains que chez les Américains d'origine européenne. Le taux de mortalité des ETV enregistrés dépend surtout de la maladie de base, identifiée dans plus de 90% des cas. Le facteur de risque principal est une voie veineuse centrale, posée dans un tiers des ETV.

La relative basse incidence des ETV chez l'enfant s'explique par trois facteurs importants protégeant les enfants des ETV. Il y a premièrement les spécificités du système de coagulation chez l'enfant. Durant toute l'enfance, les taux plasmatiques de

plusieurs facteurs importants de coagulation ainsi que la capacité de produire de la thrombine sont moindres que pour les adultes. Cette capacité inférieure de produire de la thrombine est causée entre autres par un taux nettement supérieur de l'alpha-2-macroglobuline, inhibiteur de la thrombine. Deuxièmement, des maladies qui endommagent l'endothélium vasculaire, telles que le diabète, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle, surviennent clairement moins souvent chez l'enfant que chez l'adulte. Troisièmement, les enfants sont moins souvent exposés à une série de facteurs de risque prothrombotiques acquis que les adultes, dont surtout les contraceptifs oraux, les traitements hormonaux de substitution, la grossesse, le post-partum et le tabagisme.

Facteurs de risque

Cathéters veineux centraux

Les cathéters veineux centraux représentent le facteur de risque majeur pour un ETV chez l'enfant. Plus de 90% des ETV chez le nouveau-né et presque 70% des ETV de l'enfant plus âgé sont provoqués par les cathéters veineux centraux. Ces derniers ont un effet thrombogène parce qu'ils irritent et/ou endommagent les parois vasculaires et perturbent localement le flux sanguin. Une irritation supplémentaire de la paroi vasculaire peut provenir des médicaments appliqués par le cathéter veineux central. Comme les cathéters veineux centraux sont habituellement posés au niveau du système veineux supérieur, les ETV surviennent surtout dans la veine jugulaire et sous-clavière. Des cathéters veineux centraux posés au niveau inguinal provoquent plus souvent des ETV de la veine fémorale et /ou des veines iliaques.

Facteurs de risque prothrombotiques congénitaux

Plusieurs études ont démontré clairement l'influence des facteurs de risques prothrombotiques congénitaux sur des ETV chez l'adulte. Parmi les plus importants on trouve le déficit en antithrombine, en protéine C ou protéine S, la mutation du facteur V Leiden, la mutation G20210A du gène de la prothrombine, une hyperhomocystéinémie et une augmentation de la lipoprotéine (a). La prévalence de ces facteurs de risques prothrombotiques congénitaux dans la population générale et parmi les adultes

Registre	Age	Période	Incidence
Canadian Registry	0-1 mois	1990-1993	2.4/1000 admissions en néonatalogie
	1 mois-18 ans	1990-1992	0.07/10000 enfants
German Registry	0-1 mois	1992-1994	0.51/10000 naissances
Dutch Paediatric Surveillance Unit	0-1 mois	1997-1998	14.5/10000 nouveau-nés
	0-18 mois	1997-1998	0.14/10000 enfants
US National Hospital Discharge Survey	0-1 mois	1979-2001	1.50/10000 nouveau-nés
	0-17 ans	1979-2001	0.49/10000 enfants
British Paediatric Surveillance Survey	1 mois-16 ans	2001-2003	0.07/10000 enfants

Tableau 1: Incidence des événements thromboemboliques veineux chez l'enfant

Facteur de risque	Prévalence (%) Population générale	Prévalence (%) Patients avec ETV
Déficit en antithrombine	0.02-0.2	1
Déficit en protéine C	0.2-0.5	3
Déficit en protéine S	<1	1-2
Mutation du facteur V Leiden	2-15	15-20
Mutation G20210A du facteur II	2-4	6-15
MTHFR mutation	4-50	
Lipoprotéine (a) augmentée (>300 mg/l)	7-10.3	

Tableau 2: Prévalence des facteurs de risque prothrombotiques congénitaux dans la population générale et parmi les adultes atteints d'un ETV

atteints d'un ETV est présentée dans le tableau 2.

- L'antithrombine, la protéine C et la protéine S sont des inhibiteurs naturels de la coagulation. Un déficit de ces inhibiteurs augmente le risque de thrombose à cause de l'inhibition insuffisante de la thrombine, des facteurs IX, X, XI et XII activés en cas de déficit en antithrombine, ainsi que des facteurs V et VIII activés en cas de déficit en protéine C ou protéine S. Les déficits congénitaux en antithrombine, protéine C ou protéine S sont extrêmement rares à l'état homozygote et très rares à l'état hétérozygote. Des porteurs d'un tel déficit à l'état homozygotes présentent typiquement des thromboses importantes, aussi sous forme de purpura fulminans déjà chez les nouveau-nés. Chez les porteurs hétérozygotes, les thromboses se manifestent typiquement à l'âge de l'adolescence et de jeune adulte.
- La mutation du facteur V Leiden est une mutation ponctuelle du gène du facteur V entraînant sur la molécule protéique du facteur V la substitution d'une arginine par une glutamine en position 506. Il en résulte une molécule qui ne peut plus être dégradée et inactivée normalement par la protéine C activée (PCa), et qui conduit à la résistance à la PCa. L'accumulation du facteur V activé qui en résulte accroît la production de thrombine et, de ce fait, le risque de thrombose. La mutation du facteur V Leiden à l'état hétérozygote augmente le risque de thrombose par le facteur 7, à l'état homozygote par le facteur 80.
- La mutation G20210A de la prothrombine se caractérise par la substitution

d'une guanine par une adénine en position 20210 sur le gène de la prothrombine. Cette mutation entraîne une augmentation jusqu'à 30% de la concentration plasmatique de la prothrombine, en conséquence une production accrue de la thrombine et de ce fait un risque plus élevé de thrombose. Les porteurs d'une mutation G20210A de la prothrombine courent un risque 2 à 4 fois plus élevé d'avoir un ETV que les non-porteurs.

- L'hyperhomocystéinémie peut être acquise ou congénitale. Les hyperhomocystéinémies acquises sont causées par des déficits vitaminiques (vitamine B6, B12 ou acide folique), par des maladies chroniques (par exemple une insuffisance rénale chronique) ou par des médicaments (méthotrexate, phénytoïne ou carbamazépine). La cause la plus fréquente d'une hyperhomocystéinémie héréditaire est la mutation de la méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR). Il s'agit d'une mutation ponctuelle en position 677 du gène de la MTHFR conduisant à une substitution d'une alanine par une valine ayant elle-même pour conséquence une variante thermolabile de l'enzyme avec une dégradation moindre du métabolite homocystéine.
- La lipoprotéine (a) est une particule de type LDL génétiquement déterminée comprenant en plus une apo-protéine, la apo (a). A cause de son homologie avec le plasminogène, une augmentation de la lipoprotéine (a) supérieure à 300 mg/l provoque le délogement du plasminogène se trouvant au niveau des récepteurs des cellules endothéliales et par conséquent une diminution de la fibrinolyse.

Pour les enfants, contrairement aux adultes, l'importance des facteurs de risques prothrombotiques congénitaux pour un ETV est peu claire ou controversée. 10-59% des enfants atteints d'un ETV présentent, selon différentes publications, des facteurs de risque prothrombotiques congénitaux. Des études suisses, hollandaises, canadiennes et argentines montrent de façon concordante que la prévalence des facteurs de risque prothrombotiques congénitaux chez les enfants atteints d'un ETV n'est pas fondamentalement différente que dans la population générale. Des études allemandes et en partie anglaises montrent par contre une nette augmentation de la prévalence de tels facteurs de risque chez des enfants atteints d'un ETV. Les investigations portant sur les facteurs de risque prothrombotiques congénitaux chez les enfants ayant des ETV récidivants donnent également des résultats divergents. En l'état, il n'y a pas d'explication des divergences des résultats des différentes études effectuées. Il n'est donc guère justifié d'effectuer un «screening» général et non ciblé des facteurs de risque prothrombotiques congénitaux chez les enfants atteints d'un ETV, d'autant plus qu'on ne sait si cela permettrait d'influencer positivement le traitement, l'évolution à long terme et le risque de récurrences d'ETV.

Autres facteurs de risque acquis

Chez l'enfant d'autres facteurs de risque que les cathéters veineux centraux favorisent les ETV, notamment les infections, les interventions chirurgicales (surtout la chirurgie cardiaque et les interventions orthopédiques), les traumatismes, le syndrome néphrotique et le lupus érythémateux. Jusqu'à 14% des patients sous chimiothérapie par de L-Asparaginase pour une leucémie lymphoblastique aiguë font une complication sous forme d'ETV symptomatique.

Les contraceptifs oraux représentent un autre facteur de risque pour un ETV. L'effet prothrombotique de ces contraceptifs, de plus en plus utilisés par les adolescentes, doit être attribué aux changements dans le système d'hémostase susceptibles de se produire en cas de prise régulière. Il s'agit particulièrement d'une augmentation des facteurs VII, VIII, X, du fibrinogène et de la prothrombine, d'une résistance à la PCa acquise, d'une diminution de la protéine C et de la protéine S, ainsi qu'une augmentation de l'activité fibrinolytique. Chez

la femme adulte, le risque d'un ETV sous prise de contraceptifs oraux est 2 à 9 fois plus grand. Il est plus élevé pour les contraceptifs oraux de la troisième génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) que pour les contraceptifs oraux de la deuxième génération (norgestrel, lévonorgestrel, norgestriène). Le risque dépend de la durée du traitement: il est le plus élevé lors de la première année, puis baisse de 50% dans les années suivantes. Ce risque disparaît en cas d'arrêt de la prise d'un contraceptif. Chez la femme avec un facteur de risque prothrombotique congénital, le risque d'un ETV dû à une contraception orale est significativement plus élevé (tableau 3). Il n'y a actuellement pas suffisamment de données permettant de déterminer le risque d'un ETV pour une adolescente.

Il est actuellement recommandé, en cas de prescription de contraceptifs oraux, de donner des informations détaillées sur le risque d'un ETV ainsi que les possibles symptômes d'un ETV. Une anamnèse personnelle positive pour un ETV constitue une contre-indication à une contraception orale. L'obésité et une anamnèse familiale positive pour un ETV n'en sont par contre pas une, mais pour les patientes concernées la prise d'un contraceptif oral de la deuxième génération est toutefois préférable. Il n'est pas nécessaire de rechercher les facteurs de risque prothrombotiques congénitaux avant la prescription d'une contraception orale, sauf pour les femmes avec une anamnèse personnelle ou familiale positive pour un ETV.

Les examens recommandés pour l'investigation d'une thrombophilie sont résumés dans le tableau 4.

Manifestation clinique

La manifestation clinique d'un ETV est variable et dépend de la localisation et de la dimension du thrombus. Comme la majorité

des thromboses chez l'enfant est causée par des cathéters veineux centraux, les thromboses sont situées le plus souvent au niveau du système veineux thoracique supérieur ou dans les veines inguinales. Les thromboses non liées aux cathéters veineux centraux peuvent apparaître dans n'importe quel système veineux, mais on les trouve le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Des ETV peuvent cependant toucher aussi des organes tels que les poumons, le foie et les reins.

- **Les ETV liés aux cathéters veineux centraux.** La manifestation aiguë d'une thrombose associée à un cathéter veineux central comporte des douleurs, une tuméfaction et une rougeur ou coloration violette du membre concerné, une tuméfaction au niveau du visage, une embolie pulmonaire, un chylothorax et/ou un syndrome de la veine cave supérieure. Il est toutefois fréquent qu'une thrombose liée à un cathéter veineux central reste asymptomatique ou qu'elle se manifeste par des symptômes chroniques, par exemple par des collatérales visibles au niveau du dos, de la nuque, du visage et des épaules, ainsi que par des signes indirects comme un mauvais fonctionnement du cathéter ou une sepsis lié au cathéter. On estime qu'un EVT reste asymptomatique dans 66% des cas chez tous les enfants avec un cathéter veineux central et dans 40% des cas pour les patients oncologiques en pédiatrie avec un port-à-cath.
- **Embolies pulmonaires.** D'après les cas rapportés, des études rétrospectives et des résultats d'autopsies, les embolies pulmonaires sont rarement diagnostiquées chez les enfants. Comme chez l'adulte, une embolie pulmonaire chez l'enfant peut se manifester par des douleurs thoraciques, une tachypnée, de la toux, une tachycardie, une détresse respiratoire ou un collapsus. Il arrive fréquemment qu'une embolie pulmonaire chez l'enfant, surtout en bas âge,

- Quick, aPTT, Fibrinogène
- Antithrombine, activité
- Protéine C, activité
- Protéine S, activité
Protéine S, libre
Protéine S, totale
- Résistance à la PCa et/ou mutation Leiden du facteur V
- Mutation G20210A du facteur II
- Lipoprotéine (a)
- Homocystéine
- Lupus anticoagulant
Anticorps anticardiolipine
Anticorps beta-2-glycoprotéine I

Tableau 4: Investigation d'une thrombophilie après des événements thromboemboliques veineux

se manifeste par des symptômes non spécifiques, qui peuvent de surcroît imiter la manifestation clinique de la maladie de base. Pour cette raison et à cause de la difficulté du petit enfant à exprimer ses plaintes par des paroles, il faut penser à une embolie pulmonaire comme diagnostic différentiel d'une insuffisance cardio-respiratoire.

- **Thromboses des veines rénales.** Les thromboses des veines rénales peuvent se manifester par une masse abdominale palpable, une hématurie, une protéinurie, une anurie, des vomissements, une hypovolémie et une thrombocytopénie. Des ETV importants, allant jusqu'à la veine cave inférieure, peuvent provoquer une cyanose et un œdème des deux extrémités inférieures. On trouve des thromboses des veines rénales le plus fréquemment chez les nouveau-nés ou chez les nourrissons suite à une asphyxie, un choc, une déshydratation, une septicémie ou un diabète maternel. Chez l'enfant plus âgé, des thromboses des veines rénales se développent habituellement consécutivement à un syndrome néphrotique, à des brûlures, à un lupus érythémateux disséminé ou à une transplantation rénale.
- **Thromboses de la veine porte.** Des thromboses au niveau du système veineux hépatique touchent le plus souvent le système porte. Une thrombose de la veine porte peut, surtout chez l'enfant plus âgé, se manifester par le tableau d'un abdomen aigu. Il arrive toutefois qu'une thrombose de la veine cave reste pendant longtemps asymptoma-

	Facteur V Leiden hétérozygote	Facteur V Leiden homozygote	Prothrombine G20210A hétérozygote
Sans contraception orale	5-8	jusqu'à 80	2-4
Avec contraception orale	20-30	50-100	16

Tableau 3: Risque d'ETV en cas de combinaison de prise de contraceptifs oraux et de facteurs de risque prothrombotiques congénitaux

tique et inaperçue, jusqu'à l'apparition des symptômes d'une hypertension portale, notamment d'une splénomégalie ou de saignements intestinaux causés par des varices oesophagiennes. Chez les nouveau-nés, les thromboses de la veine porte sont le plus souvent une complication d'un cathéter ombilical. Chez l'enfant plus âgé, les thromboses de la veine porte se développent suite à une transplantation hépatique, une sepsis, une splénectomie, une anémie falciforme ou à une chimiothérapie.

Diagnostic

La méthode diagnostique par excellence d'une thrombose veineuse tant chez l'adulte que chez l'enfant est la phlébographie. Chez l'enfant, elle n'est souvent pas possible à cause des difficultés d'accès veineux et de la nécessité d'une sédation ou d'une anesthésie générale. Aussi préfère-t-on souvent en pédiatrie effectuer une échographie-doppler lors du premier examen.

Contrairement aux thromboses au niveau des membres inférieurs, des veines pelviennes et jugulaires, le diagnostic d'une thrombose au niveau des veines thoraciques supérieures par échographie-doppler est cependant rendu difficile à cause de la clavicule et de la cage thoracique et peut souvent donner des résultats faussement négatifs. La combinaison d'une phlébographie et d'une échographie - doppler est donc recommandée pour diagnostiquer une thrombose au niveau du système veineux thoracique supérieur. La veinographie par IRM représente une alternative à cette combinaison.

Thérapie

Les objectifs d'une thérapie antithrombotique sont la prévention d'une extension locale de la thrombose, la prévention d'embolies, la thrombolyse, la prévention d'une récurrence thrombotique ainsi que des complications de la thrombose à long terme. Chez l'enfant, la thérapie antithrombotique consiste en l'administration d'anticoagulants (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire, coumadine) ou de fibrinolytiques (urokinase, tPA). Des détails sur le mécanisme d'action, le dosage et le monitoring de ces médicaments ont été publiés dans Paediatrica en 2002¹⁾.

- En général les ETV de l'enfant sont traités pendant les 5 à 10 premiers jours par de l'héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée, puis pendant 3 mois (en cas d'ETV secondaire), pendant 6 mois (en cas d'ETV spontané) ou plus longtemps (en cas d'ETV récidivant ou de facteurs de risque persistants) par de l'héparine de bas poids moléculaire ou par des anticoagulants oraux. Les anticoagulants oraux peuvent être utilisés dès le deuxième jour du traitement d'anticoagulation et par la suite conjointement avec de l'héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée jusqu'à l'obtention d'un INR-cible entre 2 et 3. En cas de thrombose étendue, une thérapie fibrinolytique peut être évoquée; elle est absolument contre-indiquée chez des patients présentant un shunt droit-gauche en raison du risque d'embolie artérielle au niveau du système nerveux central.
- Des embolies pulmonaires sont généralement traitées pendant les 7 à 10 premiers jours par de l'héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée, puis par de l'héparine de bas poids moléculaire ou par des anticoagulants oraux pour une durée d'au moins 3 mois (en cas d'embolie pulmonaire sévère pendant 6 à 12 mois). Il faut songer à une thérapie fibrinolytique en cas d'embolie pulmonaire massive et hémodynamiquement instable.
- Des ETV chez les enfants avec un lupus érythémateux généralisé sont traités par de l'héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée, puis avec de l'héparine de bas poids moléculaire ou par des anticoagulants oraux. La durée du traitement dépend premièrement de la persistance d'anticorps antiphospholipides, mais également de la localisation de la thrombose. Les enfants après un premier ETV sont traités généralement par des anticoagulants jusqu'à la disparition des anticorps antiphospholipides. Une anticoagulation à vie est à évoquer pour les enfants présentant à la fois des thromboses récidivantes et une persistance des anticorps antiphospholipides.

Références

- 1) Andrew M, Monagle P, Brooker LA. Thromboembolic complications during infancy and childhood. BC Decker Inc, Hamilton, Ontario 2000.
- 2) Albisetti M, Moeller A, Waldvogel K et al. Congenital prothrombotic disorders in children with venous

- and arterial thrombosis. *Acta Haematol* 2007; 117: 149-155.
- 3) Chalmers, EA. Heritable thrombophilia and childhood thrombosis. *Blood Rev* 2001; 15: 181-189.
- 4) Nowak-Göttl U, Dübbers A, Kececioglu D et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: A prospective study. *J Pediatr* 1997; 131: 608-612.
- 5) Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G et al. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 66-72.
- 6) Van Ommen CH, Heijboer H, Van den Dool EJ et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2516-2522.
- 7) Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 915-921.
- 8) Martinelli I. Thromboembolism in women. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 709-715.
- 9) Male C, Chait P, Ginsberg JS et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. Thromb Haemost* 2002; 87: 593-598.
- 10) Monagle P, Cham A, Massicotte P et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004; 126: 645-687.
- 11) Albisetti M. Antikoagulation im Kindesalter. *Paediatrica* 13: 34-37, 2002.

Correspondance:

Dr. med. Manuela Albisetti
 Universitäts-Kinderkliniken
 Steinwiesstrasse 75
 8032 Zürich
 Tel: 044 266 71 38
 Fax 044 266 71 71
manuela.albisetti@kispi.uzh.ch