



Thrombose veineuse chez l'enfant : Facteurs de Risque & Explorations

Jérôme Granel

Urgences pédiatriques, CHU de Bordeaux



Objectif = BILAN DE THROMBOPHILIE

1. Que rechercher ?
2. Pourquoi et quand ?
3. Comment ?

Review Article

Thrombophilia testing in children: What and when should be tested?

Ulrike Nowak-Göttl^{a,*}, Heleen van Ommen^b, Gili Kenet^c

^a Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Clinical Chemistry, Univ. Hospital of Kiel, Germany

^b Department of Pediatric Hematology, Sophia Children's Hospital Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

^c The Israel National Hemophilia Centre, Sheba Medical Centre, Tel-Hashomer, The Sackler Medical School, Tel Aviv University, Israel

Thrombophilia in Childhood: To Test or Not to Test?

C. Heleen van Ommen, M.D., Ph.D.,¹ and Saskia Middeldorp, M.D., Ph.D.²

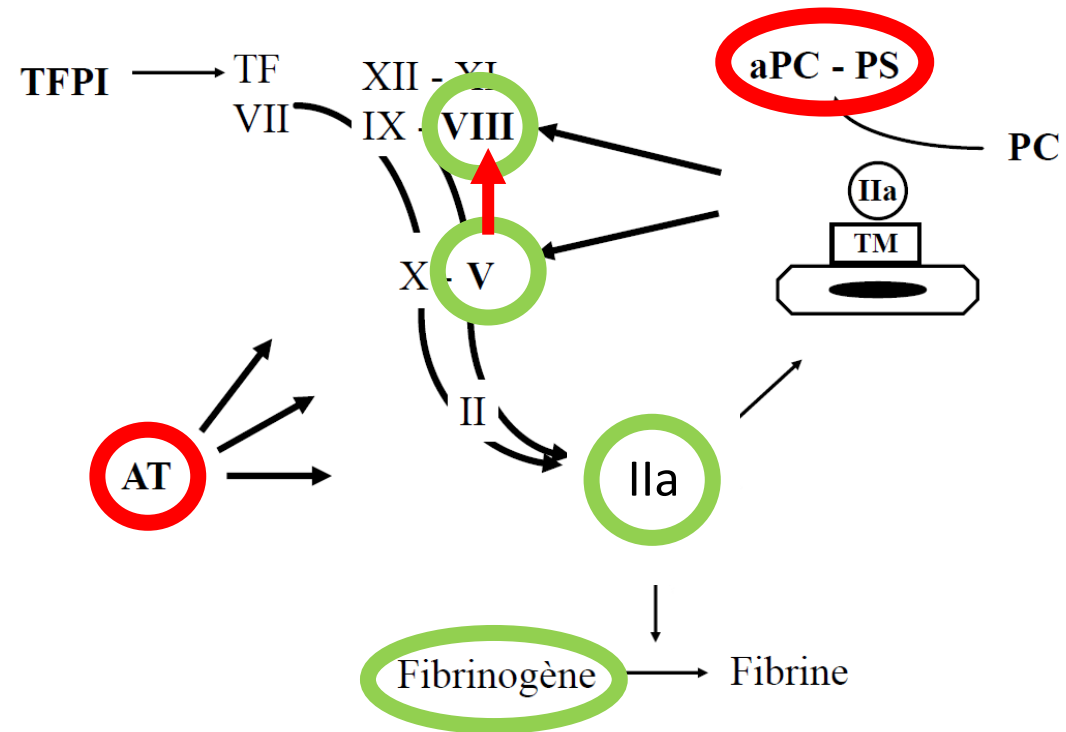
bjh review

Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers

Leslie Raffini¹ and Courtney Thornburg²



Physiopathologie





Epidémiologie

- Incidence : $\approx 1/100.000$ enfants (*versus* $\approx 1/1.000$ adultes)
- Pronostic
- Âge

Table 6 Childhood thrombosis—outcome data

Outcome	Canada (%)	DPSU (%)	BPSU (%)
All-cause mortality	9.5	17	9
Direct mortality	2.2	2	1.5
Recurrent thrombosis	18.5	7	5.5

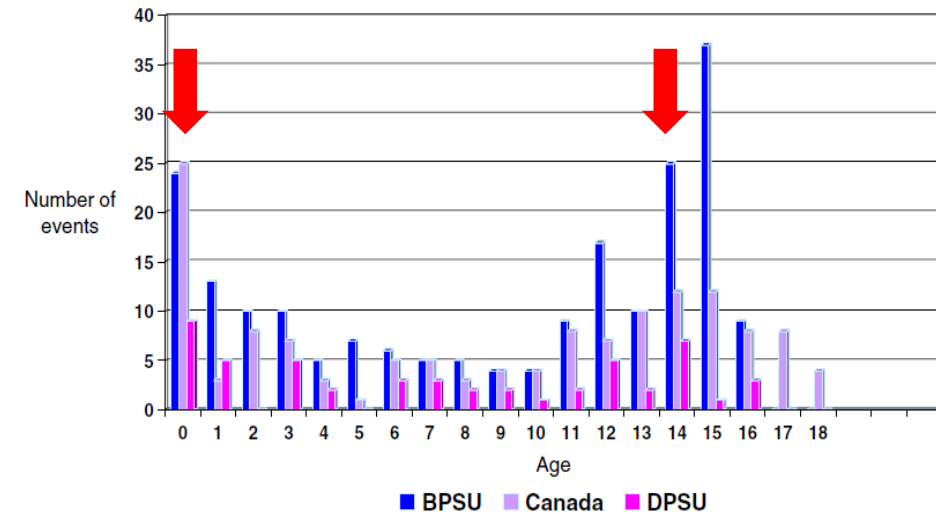


Figure 1 Age distribution of thrombotic events in published registries from the UK (BPSU), Canada and The Netherlands (DPSU).

Chalmers, Thromb Res 2006



Epidémiologie

- Facteurs de risque acquis

↗ incidence x600 chez les enfants hospitalisés = 58 cas / 10.000 admissions (0,6%) (*Raffini, Pediatrics 2009*)

Table 4 Risk factors in paediatric registries

Risk factors	Canada (%)	DPSU (%)	BPSU (%)
CVL	33	37	48
Sepsis	7.3	46	32
Immobility	NA	17	28
Malignancy	23	8	26
Surgery	5.8	15	15
CHD	15	19	8
Trauma	15	8	8
TPN	8	NA	12
Renal disease	6	6	11
Contraceptives	5	4	5
Idiopathic	3.6	2	8.5

CHD=congenital heart disease.

90% des TEV du nouveau-né
(Andrew, Blood 1994)

25-50% chez l'adulte
(Monagle, Chest 2012)

Central Venous Line (CVL) Congenital Heart Disease (CHD)
 Total Parenteral Nutrition (TPN)

Chalmers, Thromb Res 2006



Epidémiologie

- Facteurs de risque héréditaires

Thrombophilie héréditaire (TH) : 13 à 79% des enfants avec TEV

TABLE 1 | Association-inherited thrombophilia with risk of VTE in children.

	Prevalence (%) (population)	Summary OR (95% CI) first VTE (19)	Summary OR (95% CI) recurrent VTE (19)
Antithrombin deficiency	0.02	8.73 (3.12–24.42)	3.37 (1.57–7.20)
Protein C deficiency	0.2	7.75 (4.48–13.38)	2.53 (1.30–4.92)
Protein S deficiency	0.03–0.13	5.77 (3.07–10.85)	3.76 (1.57–8.04)
Factor V Leiden	3–7	3.56 (2.57–4.93)	0.77 (0.40–1.45)
Prothrombin mutation	1–2	2.63 (1.61–4.29)	2.15 (1.12–4.10)

RARES mais HAUT risque

FREQUENTES mais FAIBLE risque

Van Ommen, Frontiers in Pediatrics 2017



1- Que rechercher ?

- Facteur de risque acquis et héréditaire à l'interrogatoire et à l'examen



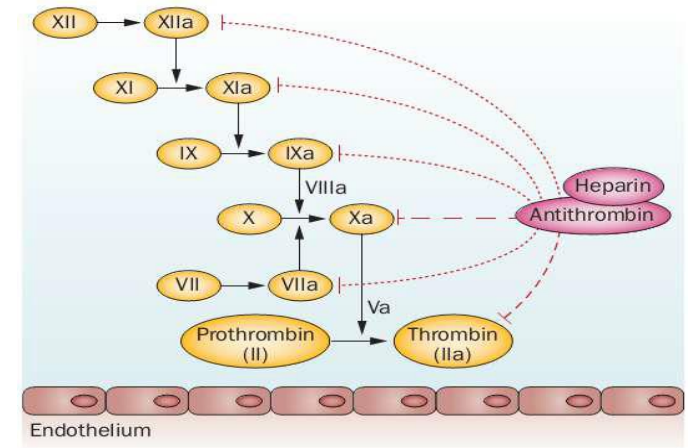
- Déficit en inhibiteur de la coagulation : **PS, PC et AT**
- Mutation thrombogène du **FV Leiden et FII (consentement génétique)**
- Antiphospholipides : **LA, anti-CL, anti-B2GP1**
- Dysfibrinogénémie : **activité du Fg**

Raffini, British Journal of Haematology 2009



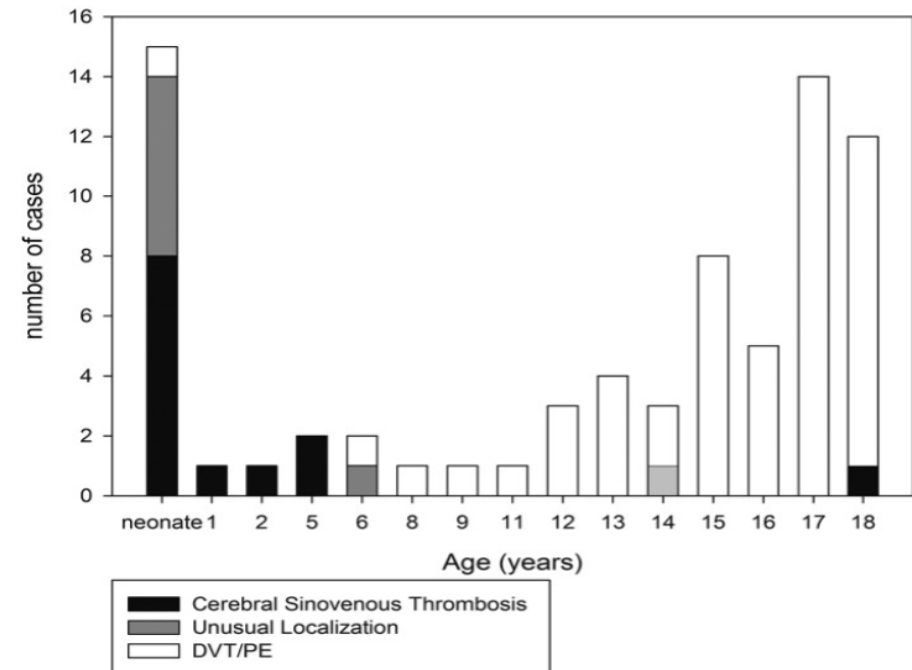
Déficit en antithrombine (AT)

- Gène : *SERPINC1*, transmission AD
- Rôle : inhibition des facteurs activés de la coagulation (surtout FIIa et FXa), rôle accéléré par la liaison à l'**héparine**



Martinelli, Nat Rev Cardiol 2014

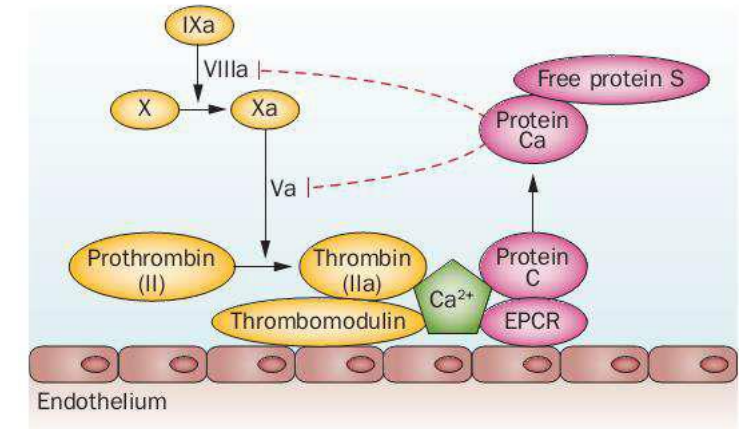
de la Morena-Barrio, Haematologica 2019
 968 enfants avec déficit héréditaire en AT :
 7,5% de thromboses





Déficit en protéine C (PC) et S (PS)

- Gène : *PROC* et *PROS1*, transmission AD ou AR
- Rôle : **protéines vitamine K dépendantes**, la PC est activée par la thrombine = inhibition des FVa et FVIIIa, la PS est un cofacteur de la PC activée
- Formes particulières :
 - **Purpura fulminans néonatal par déficit homozygote en PC ou PS**
 → **Traitement : PFC, substitution**
 - Déficit acquis (post infectieux, auto-immun)

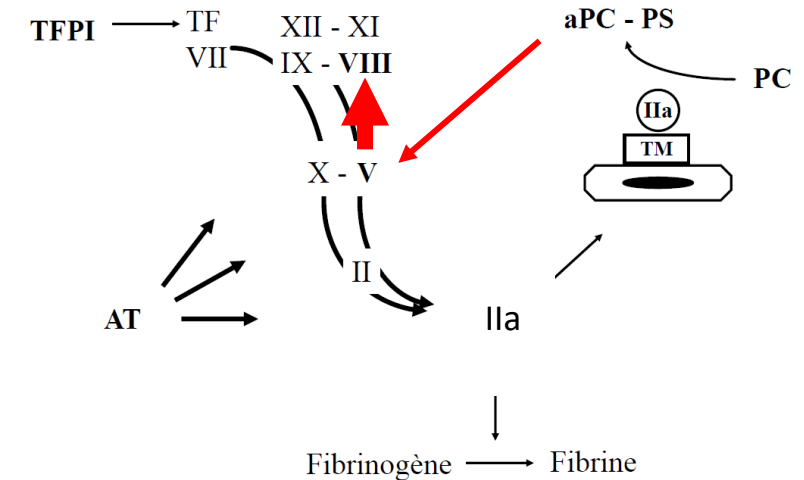


Martinelli, Nat Rev Cardiol 2014



Mutation Leiden du facteur V

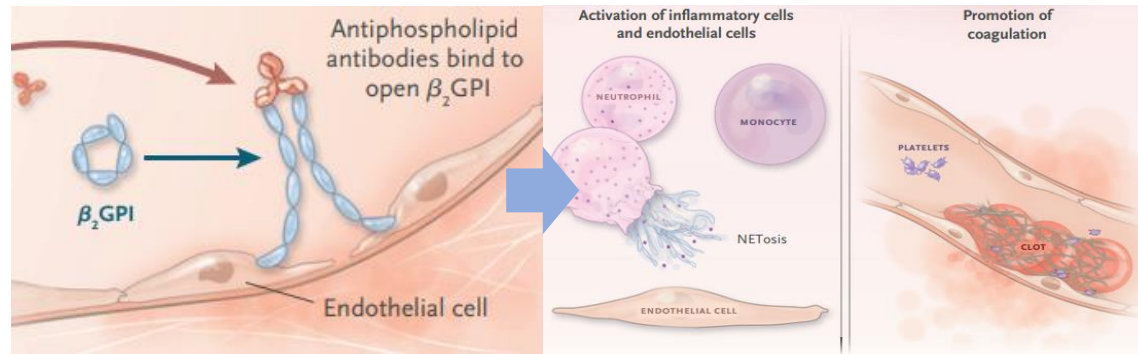
- Prévalence : 0,5 à 7% (gradient nord-sud), MTEV = 20%
- Rôle pro coagulant
- ET anticoagulant : **dégradation du FVIIIa après clivage par la PCa**
- Mutation Leiden = mutation du site de clivage (Arg 534)
→ « **résistance à la PCa** »
- **!** Dosage quantitatif du FV = inutile !





Anti-phospholipides (aPL) = thrombophilie acquise

aPL (+) : 25 à 33% des enfants avec TEV (*versus* 11 à 17% chez l'adulte)



High risk†	A high-risk profile is defined as a positive LA test with or without a moderate-to-high-titer‡ of aCL or anti- β_2 GPI IgG or IgM.
Moderate risk	A moderate-risk profile is defined as a negative LA test with a moderate-to-high titer‡ of aCL or anti- β_2 GPI IgG or IgM.
Low risk	A low-risk profile is defined as a negative LA test with a low titer‡ of aCL or anti- β_2 GPI IgG or IgM.

IgG is more strongly associated with clinical events than is IgM.‡

➤ aPL transitoires chez l'enfant = non pathogènes ?

- Enfants sains (pré-op) : LA = 2%
- Post infection / vaccination : 3-28% d'aB2GP1 ou aCL
- Disparition généralement en < 3 mois

➤ SAPL pédiatrique

- MAI = APL secondaire : 50%
- TEV : 60%
- **Traitement : AVK (et non les AOD)**



2- Pourquoi et quand ?

Enfant avec épisode TEV

- **Modification du traitement à la phase aiguë** : déficit en PC/PS et SAPL
- **Discuter l'extension de la durée d'ATC** en cas de TH à haut risque
- **Prévention primaire chez les apparentés** : proposer le dépistage familiale en cas d'identification d'une TH

- **Risque de SUR traiter** : exposer à un risque de saignement un patient avec TH mineur
- **Risque de SOUS traiter** : un résultat négatif peut être faussement rassurant !



Fausse réassurance par méconnaissance ...

Regular Article



THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Rare genetic variants in SMAP1, B3GAT2, and RIMS1 contribute to pediatric venous thromboembolism

Frank Rühle,¹ Anika Witten,¹ Andrei Barysenka,¹ Andreas Hüge,¹ Astrid Arning,¹ Christine Heller,² Anne Krümpel,³ Rolf Mesters,⁴ Andre Franke,⁵ Wolfgang Lieb,⁶ Mona Riemenschneider,¹ Milan Hiersche,¹ Verena Limperger,⁷ Ulrike Nowak-Göttl,^{3,7,*} and Monika Stoll^{1,8,*}

¹Genetic Epidemiology, Institute for Human Genetics, Westfälische Wilhelms University, Muenster, Germany; ²Children's Hospital, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; ³Pediatric Hematology and Oncology and ⁴Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine A, University Hospital of Muenster, Muenster, Germany; ⁵Institute for Molecular Biology and ⁶Institute of Epidemiology and Biobank PopGen, Christian-Albrechts University Kiel, Kiel, Germany; ⁷Thrombosis & Hemostasis Treatment Center, Institute of Clinical Chemistry, University Hospital Schleswig-Holstein, Lubeck, Germany; and ⁸Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-38383-y>

Elevated plasma complement factor H related 5 protein is associated with venous thromboembolism

Received: 18 June 2022

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Accepted: 28 April 2023

Donc rester très prudent en cas : d'antécédent familial et/ou de thrombose spontanée et/ou très étendue ou multiples ou localisation inhabituelle



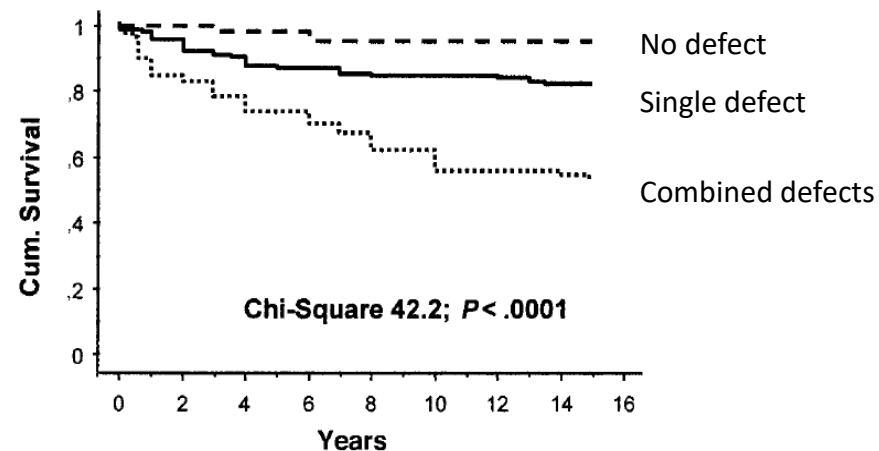
2- Pourquoi et quand ?

Prévention secondaire chez l'enfant

301 enfants avec TEV spontanées (= sans FR identifié), filles = 56%
 Membre inférieur (53%), iliaque/VCI (12%), SNC (12%), veines rénales (10%), EP isolée (5%)
Thrombophilie héréditaire (≥ 1) identifié = 79%



Récidive de TEV = 21% dans un délai médian de 3,5 ans
Dont 95% avaient au moins une TH



**Essentiellement les
déficits en AT, PC et PS**



2- Pourquoi et quand ?

Intérêt du bilan de thrombophilie chez l'enfant avec TEV (GFHT 2020) :

- **Purpura fulminans néonatal**
- **Pas lors d'une thrombose sur KTC** (*Thom, J Thromb Haemost 2014*)
- **Thrombose très étendue ou multiples ou localisation inhabituelle**
- **Antécédents familiaux de TEV** (*van Ommen, 2003, Ruud E, 2005*)
- **TEV spontanée = sans facteur favorisant** (*Revel-Vilk S, J Thromb Haemost 2003*)
 - **MAIS > 50% des patients avec thrombophilie ont un facteur favorisant associé à la TEV** (*Young, Circulation 2008, Kenet, Blood Cells Mol 2016*)

Recommandations de l'ASH 2023 chez l'adulte :

- **TEV spontanée** : NON, ATC au long cours pour tous
- **TEV provoquée par un FR transitoire hors chirurgie** : OUI, ATC au long cours en cas de thrombophilie



2- Pourquoi et quand ?

Enfant asymptomatique

- **Prévention primaire chez les apparentés avec TH :**
 - Education thérapeutique et réduction des FR modifiables (poids, tabac, COP etc)
 - Thromboprophylaxie lors d'une situation à risque

- **Risque de sous estimer** : FR génétiques non connus ? FR environnementaux ? (*Bezemer, 2009*)
- **Risque de surestimer** : ne recherche que les TH majeurs (déficit en AT, PC et PS) ?
- **Vécu psychologique** ?
- **A quel âge ?** : au moment de la puberté ? sauf antécédent familial de TEV précoce ?



2- Pourquoi et quand ?

Prévention primaire chez les apparentés

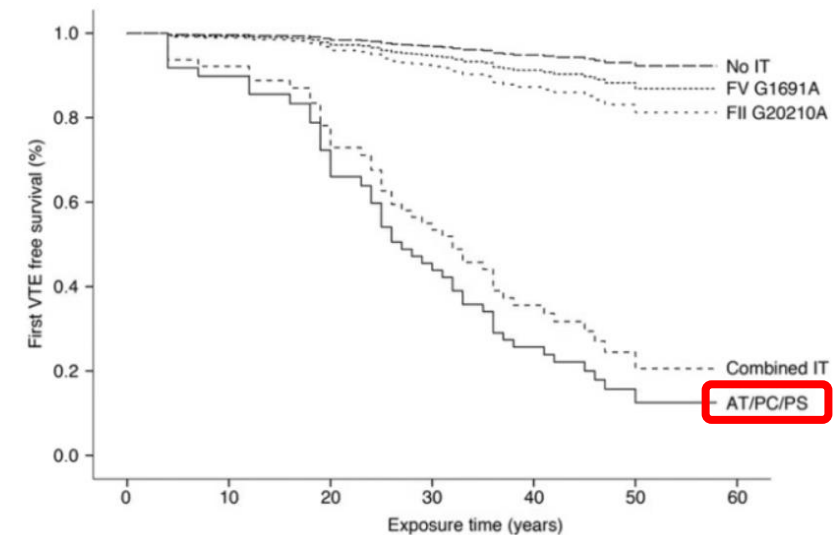
533 apparentés (< 15 ans = 13,3%)

de 206 enfants avec TEV

Thrombophilie héréditaire = 146 (27%)

↓
 TEV = 47 (9%) dont 6 (13%) avaient < 18 ans

Holzauer, Blood 2012



Recommandations de l'ASH 2023 chez l'adulte :

- **Asymptomatique avec histoire familiale de TEV et/ou thrombophilie :**
 - Haut risque (déficit en AT, PC ou PS) : OUI (panel complet de TH)
 - Faible risque (mutation FII ou FV) : NON
 - Antécédents familiaux de TEV sans TH identifiée : DISCUTABLE
- **Avant l'instauration d'une COP chez la femme : idem**



3- Comment ?

GFHT 2020

- Lors de l'événement TEV, **avant le début de l'ATC**
- Sur un prélèvement **veineux** / jamais capillaire, avec un **tube bien rempli**
- Ne pas oublier le **consentement génétique** (mutation FV et FII)
- **Contrôle à distance (> 3 mois)** en tenant compte du traitement ATC en cours

Prendre en compte :

Traitements en cours :

Héparine (\searrow AT),

AOD (\nearrow AT),

AVK (\searrow PC et PS)

Episode thrombotique aiguë :

\searrow AT, PC et PS par consommation,

\nearrow FVIII



Pour résumer : BILAN DE THROMBOPHILIE

1. Que rechercher ? —————→

- Facteur de risque, NFS, TP, AT, PC, PS, aPL

2. Pourquoi et chez qui ?

- Apparentés de patients avec déficit en AT, PC ou PS
- Purpura fulminans néonatal
- Pas lors d'une thrombose veineuse sur KTC
- TEV très étendue ou multiples ou localisation inhabituelle
- TEV spontanée
- Antécédents familiaux

▲ ! Mais rester humble/prudent en cas d'absence de TH !

3. Quand et comment dépister ?

- Avant le début de l'ATC ET contrôle à distance (> 3 mois)
- Prélèvement veineux avec tube bien rempli

HF13	Facteur XIII	1 tube
THROMBOSE GHS 49208 GHP 14671		
HBTH	Bilan de Thrombose Complet (CONGÉNITAL + ACQUIS)	4 tubes +1 tube EDTA 5mL
Prescrire systématiquement TP TCA Fibrinogène → bon LU ou PABIM Le Bilan de Thrombose ne doit pas être réalisé sous AVK ou AOD		
CONGÉNITAL		
HAT2	Antithrombine	
HFG	Fibrinogène-Dosage fonctionnel coagulant	
HPC	Protéine C	HPS Protéine S
HMUF5	Mutation FV	1 tube EDTA 5 mL
HMUF2	Mutation FII	
Contrôle d'un paramètre isolé : 2 tubes/analyse, max 4		
Joindre le consentement pour biologie moléculaire		
ACQUIS		
Recherche d'un syndrome des APL		3 tubes
HLA	Lupus Anticoagulant	
HA	Ac Anti-B2GP1	
Séquençage gène (accord 20364) 2 tubes EDTA 5 mL		
HPCSG	PROC	HPSSG PROS1
DETAIPE DE BORDEAUX		