

THROMBOSE À L'ÂGE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE (AT)

VALIDITE :

- **Pour patients pédiatriques âgés < 16 ans** (ou adolescents ≥ 16 ans, si hospitalisés sous responsabilité pédiatrique. Autrement cf. recommandations chart adulte).
- **Ce protocole propose une prise en charge (initiation et surveillance) du traitement par les différents agents anticoagulants incluant :** héparine (standard) non-fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (HBPM ; Enoxaparin, Clexane®), antagonistes de la vitamine K (AVK; Marcoumar®, Sintrom®), Rivaroxaban (Xarelto®) et Aspirine, en prenant en compte les recommandations, les évidences de la littérature et l'avis des experts dans le domaine. Exemption fait pour le Rivaroxaban (Xarelto®) les nouveaux anticoagulants oraux (DOACs) sont actuellement en phase d'étude.
- Des modifications pour des circonstances individuelles peuvent être nécessaires.

CONSIDERATIONS GENERALES :

- Eviter l'administration concomitante d'aspirine ou d'autres médicaments avec un effet anti-plaquettaire, sauf si nécessaire selon contexte/indication clinique. Le paracétamol ou les opioïdes devraient être préférés si nécessité d'une analgésie.
- Eviter les injections intramusculaires et les ponctions artérielles lorsqu'un patient est sous anticoagulation.
- La durée de l'anticoagulation dépend du diagnostic mais est en général d'au moins 3 mois. En néonatalogie, la durée du traitement peut être ajustée selon suivi radiologique.

AVANT INTRODUCTION D'UN TRAITEMENT D'ANTICOAGULATION :

1. Obtenir le poids du patient
2. Obtenir bilans sanguins incluant : FSC, aPTT, INR, TP, fibrinogène, D-Dimères et créatinine (Clexane® éliminée par voie rénale).
3. Evaluer si présence d'une possible contre-indication à l'anticoagulation :
 - saignement actif (saignement majeur ou non-majeur mais cliniquement significatif)
 - traumatisme crânien
 - fracture du bassin dans les 48 heures
 - intervention chirurgicale et non-chirurgicale (y compris 12 heures avant ponction lombaire ou avant ablation du cathéter épi/péridural, ponction lombaire traumatique ou pose du cathéter épi/péridural traumatique, < 6h après ponction lombaire non-traumatique, < 6-12h après pose du cathéter épi/péridural). **CAVE** un avis auprès de l'opérateur est obligatoire.
 - trouble coagulation (thrombocytopénie < 50 G/L ou impossibilité de maintenir un taux plaquettaire > 50 G/L, coagulopathie congénitale ou acquise cliniquement relevante et non-contrôlée)
 - varices œsophagiennes ou ulcère peptique actif
 - hypertension artérielle non-contrôlée
 - endocardite
 - hypersensibilité au principe actif
4. Si contre-indication : Cf ANNEXE 1 :
5. Chez les nouveau-nés, effectuer un US cérébral avant début d'anticoagulation (exclusion saignement intracrânien).
6. Bilan thrombophilie : le prélèvement du bilan de thrombophilie (paramètres indiqués dans le document **SOP_Thrombophilie PED_HOP**) au diagnostic n'est indiqué que dans des situations rares (sélectives): (a) Présence de purpura fulminans (chez les NN) et/ou (b) thrombose survenue de façon spontanée/non-provoquée.

AVANT INTRODUCTION D'UNE ANTICOAGULATION PROPHYLACTIQUE

SOP_Traitement AT PED_HOP			
Rédaction: Mattia Rizzi	12/2021	Version	01

HEPARINE (STANDARD) NON-FRACTIONNÉE (HNF = UFH)

MECANISME D'ACTION ET PHARMACOCINETIQUE :

L'HNF agit comme un anticoagulant en se liant à et en potentialisant l'effet inhibiteur de l'antithrombine sur plusieurs facteurs de coagulation du sang activés, en particulier la thrombine (FIIa) et le facteur X activé (FXa).

L'HNF est habituellement administrée par voie intraveineuse par perfusion continue.

L'HNF est métabolisée par le foie et est excrétée par voie rénale avec une demi-vie variable en fonction de l'âge allant de 30 à 120 minutes.

INDICATION :

Anticoagulant de choix dans les situations nécessitant un effet anticoagulant rapide et / ou une inversion rapide.

DOSAGE :

Une dose de charge doit être évitée ou réduite chez les nouveau-nés, les enfants ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou si le risque de saignement est élevé.

1. Dose de **charge** : 50-75 UI/kg IV sur 10 minutes – NE PAS DONNER DE BOLUS CHEZ LES NOUVEAU-NÉS, CHEZ LES ENFANTS AVEC INFARCTUS CÉRÉBRAL OU LORSQUE LE RISQUE DE SAIGNEMENT EST ÉLEVÉ (POST-OP CARDIAQUE).
2. Dose de **maintenance** initiale :
<1 an: 28 UI/kg/hr IV
>1 an: 20 UI/kg/hr IV

AJUSTEMENT DES DOSES ET MONITORAGE :

1. Anti-facteur Xa (HNF) 4h après le bolus ou 6h après le début de la perfusion si pas de bolus.
2. Ajuster la dose d'HNF pour maintenir un anti-Xa entre 0.35-0.7 UI/mL.
3. Une fois que le taux thérapeutique anti-Xa est atteint, il est recommandé de prélever du sang pour FSC, aPTT et anti-Xa au moins 1 fois toutes les 24 heures. *Dans la mesure du possible, il est préférable de prélever un échantillon de sang d'une veine périphérique du bras controlatéral à la perfusion d'héparine.*
4. Une voie veineuse dédiée doit être posée pour l'administration de l'HNF. La perfusion ne doit pas être stoppée pour l'administration d'autres médicaments. Si la perfusion d'HNF pendant l'entretien est interrompue pendant plus d'une heure, rétablir la perfusion d'entretien de l'HNF au taux précédent. Obtenir un anti-Xa 4 heures plus tard (taux max).
5. L'ajustement du dosage doit se faire suivant le nomogramme présenté ci-dessous :

aPTT (s)	Anti-Factor Xa (UI/ml)	BOLUS (unités/kg)	Suspendre (min)	Changement de Débit	Répétition Anti-Xa (UI/ml)
<50	<0.1	50	0	Augm. 10%	4 h
50-59	0.10-0.34	0	0	Augm. 10%	4 h
60-85	0.35-0.70	0	0	0	24 h
86-95	0.71-0.89	0	0	Dim. 10%	4 h
96-120	0.90-1.20	0	30	Dim. 10%	4 h
>120	>1.20	0	60	Dim. 15%	4 h

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

6. Taux plaquettaire 1x/jour pendant les 10 premiers jours, puis tous les 3 à 5 jours. Si le nombre de plaquettes diminue de 50% ou plus par rapport au nombre de plaquettes de base, penser au risque potentiel de développer la « HIT » (cf. [SOP_heparine induced thrombocytopenia : https://tribu.chuv.ch](https://tribu.chuv.ch))
7. La durée du traitement par HNF dépend du type de thrombose (cf. [SOP_TVP PED_HOP](#)).

« RÉSISTANCE À L'HÉPARINE » / SUBSTITUTION D'ANTITHROMBINE (AT):

La réponse à l'HNF peut être réduite par la présence d'un déficit en AT.

Guide pour la substitution d'AT :

1. Calculer la dose d'AT en utilisant la formule suivante : (cible normalement entre 80-100%) Unités d'AT requises = [niveau cible d'AT (UI) - niveau d'AT de base] x poids (kg) / 1,4.
2. Diminuer la perfusion d'héparine de 10 -15% au début de la perfusion d'AT.
3. Infuser en plus de 2-4 heures.
4. Vérifier le taux d'héparine (anti-Xa) dans l'heure qui suit la perfusion.
5. Les modifications de la perfusion d'héparine doivent être reportées jusqu'à ce que le taux d'héparine soit disponible.
6. Ajuster le débit de perfusion d'héparine en fonction du taux d'héparine obtenu.

TRANSITION DU TRAITEMENT PAR L'HNF AU TRAITEMENT PAR HBPM (ENOXAPARINE®) OU AVK :

- HNF → HBPM :
 - Administrer la dose d'HBPM sous-cutanée en même temps que l'arrêt de la perfusion d'HNF
 - Effectuer un dosage anti-Xa 4 heures après la dose du matin (après minimum 2 doses) et ajuster la dose d'HBPM en fonction du nomogramme dans la section relative à l'utilisation de l'HBPM chez l'enfant et le nouveau-né (cf. ci-dessus).
- HNF → AVK :
 - Débuter l'anticoagulation orale lorsque le patient est encore sous anticoagulation par HNF (ou HBPM)
 - La période de charge est habituellement d'au moins 5 jours durant lesquels l'anticoagulation par HNF (ou HBPM) doit être continuée jusqu'à l'obtention de deux INR à distance de 24 heures dans la cible..

ANTAGONISATION :

1. L'HNF peut être rapidement inversée **en arrêtant la perfusion**. En 2 à 4 heures, l'inversion sera suffisante pour que le patient subisse une intervention chirurgicale.
2. Si une inversion plus rapide est nécessaire, par ex. une hémorragie majeure, le **sulfate de protamine** peut être administré.
 - La dose de sulfate de protamine nécessaire pour neutraliser l'HNF est basée sur la quantité d'HNF reçue au cours des 2 heures précédentes suivant le schéma d'administration proposé ci-dessous.
 - Le sulfate de protamine est administré sous forme d'une injection lente i.v. à une concentration de 10 mg/ml à un taux ne dépassant pas 5 mg/min, autrement risque de collapsus cardiovasculaire. La dose maximale est de 50 mg.
 - Il faut faire attention lors de l'administration de protamine, car des doses élevées peuvent être anticoagulantes plutôt que pro-coagulantes.
 - Les réactions allergiques au médicament ne sont pas rares, en particulier chez les enfants allergiques au poisson.
 - Obtenir du sang pour le taux de aPTT / anti-Xa, INR avant (dans le cas d'un possible surdosage d'héparine) et 15 minutes après l'administration de protamine

Protamine sulfate	Temps depuis dernière dose HNF	Dose protamine / 100 UI HNF reçues (max. 50mg)
	<30 minutes	1mg
	30-60 minutes	0.5-0.75mg

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

	60-120 minutes	0.375-0.5mg
	>120 minutes	0.25-0.375mg

HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM = LMWH, ENOXAPARINE)

MECANISME D'ACTION ET PHARMACOCINETIQUE :

Les HBPM ont un mode d'action similaire à l'HNF, bien qu'elles présentent plutôt une activité anti-facteur Xa (que d'anti-IIa). L'HBPM est administrée **par injection s.c.**, soit une fois soit deux fois par jour, et les concentrations maximales se produisent environ 2 à 4 heures après l'administration. La demi-vie est de 4-5 heures, c'est-à-dire plus longue que l'HNF. L'HBPM (spécifiquement la Clexane®) est excrétée par voie rénale.

INDICATION :

L'HBPM est l'agent privilégié pour un traitement anticoagulant à court terme (<3 mois) chez les enfants stables présentant un faible risque hémorragique.

Les HBPM peuvent être préférées aux AVK chez les enfants ayant des problèmes alimentaires, les médicaments avec possible interaction, les conversions fréquentes de l'anticoagulation pour des interventions invasives (p.ex. ponction lombaire) et chez les nourrissons qui ont souvent une faible stabilité des AVK.

L'HBPM est la thérapie à long terme préférée pour les patients oncologiques.

DOSAGE :

La dose d'HBPM (spécifiquement pour l'énoxaparine [Clexane®]) varie selon l'âge de l'enfant et l'indication clinique, c'est-à-dire thérapeutique ou prophylactique (tableau ci-dessous). Lorsque les enfants passent de l'HNF aux injections d'HBPM, la perfusion d'HNF doit être interrompue en même temps que la première dose d'HBPM.

Dose	≤ 2 mois	>2 mois – 18 ans
Dose thérapeutique initiale	1.5 mg/kg/dose SC q12h	1 mg/kg/dose SC q12h
- Dose maximale	3 mg/kg/dose SC q12h	2 mg/kg/dose SC q12h
Dose prophylactique initiale	0.75 mg/kg/dose SC q12h ou 1.5 mg/kg/dose SC q24h	0.5 mg/kg/dose SC q12h ou 1mg/kg/dose SC q24h
- Dose maximale		20 mg SC q12h ou 40 mg SC q24h

AJUSTEMENT DES DOSES ET MONITORAGE :

1. Monitoring par l'activité anti-Xa. Le test anti-Xa est pris 4 heures après la deuxième dose (normalement après la dose du matin) pour des régimes deux fois par jour.
2. Le cible thérapeutique : 0.5 à 1.0 UI / ml dans un échantillon prélevé 4 à 6 heures ou 0.5-0.8 UI / ml dans un échantillon prélevé 2-6 h après injection s.c. de min. deux doses.
3. Adaptation : les doses d'HBPM sont augmentées ou diminuées en fonction du taux anti-Xa selon nomogramme ci-dessous.
4. Surveillance : après chaque changement de dose et au moins 1x / semaine pendant que l'enfant est hospitalisé et une fois par mois lorsqu'il est ambulatoire.
5. Un cathéter sous-cutané type « Insuflon® » peut-être utilisé chez les enfants avec poids >5kg (déconseillé à l'âge néonatal), mais le site d'injection doit être surveillé pour des hématomes sous-cutanés et/ou risque d'infection.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

6. Chez les patients avec une fonction rénale instable, la créatinine devrait être mesurée en même temps que les taux d'HBPM.

Anti-Xa (UI/ml)	Suspendre ?	Adaptation de la dose	Répétition Anti-Xa (UI/ml)
<0.35	Non	Augm. 25%	4h après la dose matinale
0.35 -0.49	Non	Augm. 15%	4h après la dose matinale
0.5 -1.0	Non	Non	1x/sem, 4h après dose matinale
1.01 -1.25	Non	Dimin. 15%	4h après la dose matinale
1.26 -1.5	Non	Dimin. 15%	4h après la dose matinale
1.51 -2.0	Pendant 3h	Dimin. 30%	Quand la prochaine dose est due; si > 1,5 continuer à pas donner la dose et répéter après 12 h
>2.0	Oui	Dimin. 40%	Quand la prochaine dose est due; si > 1,5 continuer à pas donner la dose et répéter après 12 h

7. La durée du traitement du traitement par HBPM dépend du problème principal (voir le SOPs spécifiques).

TRANSITION DU TRAITEMENT DE HBPM VERS HNF OU AVK:

- HBPM → HNF :
 - L'HNF devrait être débutée au plus tôt 8h après la dernière dose d'HBPM.
- HBPM → AVK
 - Débuter l'anticoagulation orale lorsque le patient est encore sous anticoagulation par HBPM (ou HNF).
 - La période de charge est habituellement de 3-5 jours durant lesquels l'anticoagulation par HBPM (ou HNF) doit être continuée.

ANTAGONISATION :

- Pour des raisons cliniques non urgentes : l'arrêt de l'injection sera généralement suffisant (demi-vie de 4-5 heures).
- Pour un arrêt immédiat : le sulfate de protamine reverse la plupart (40-50%), mais pas la totalité de l'activité anti-Xa des HBPM. Si le sulfate de protamine est administré dans les 8 heures suivant l'injection, la dose maximale neutralisante est de 1 mg de sulfate de protamine par 100 U (ou 1 mg) d'HBPM administrée à la dernière dose. Si plus de 8 heures se sont écoulées, la dose est de 0,5 mg de sulfate de protamine par 100 U (ou 1 mg) d'HBPM. Des mesures répétées du taux d'anti-Xa peuvent être nécessaires pour contrôler l'efficacité de l'inversion en utilisant du sulfate de protamine, d'autres doses peuvent être administrées jusqu'à ce que la réduction souhaitée du taux d'anti-Xa soit atteinte. La dose maximale de sulfate de protamine est de 50 mg. **CAVE : au vu de la demi-vie de l'HBPM plus longue que celle de la protamine, répartir la dose maximale de protamine calculée en plusieurs doses à administrer sur le temps, en fonction aussi du taux anti-Xa mesuré.**
- En cas d'hémorragie majeure : la protamine n'a qu'une efficacité très modérée : contacter le médecin de garde de l'unité d'hématologie pédiatrique au CHUV pour évaluer l'indication à du facteur VII (Novoseven®).

ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K (AVK, COUMADINE/PHENPROCOUMONE/ACENOCOUMAROL (WARFARINE®/MARCOUMAR®/SINTROM®)

MECANISME :

Les AVK exercent leur effet anticoagulant en inhibant la synthèse de protéines coagulantes dépendantes de la vitamine K (VK), notamment les facteurs II, VII, IX, X, la protéine C et la protéine S, ce qui entraîne une augmentation du temps de prothrombine. L'effet anticoagulant peut prendre plusieurs jours en fonction du temps nécessaire à la dégradation des facteurs de coagulation carboxyl-carboxylés circulants et du type d'AVK utilisé.

INDICATIONS :

- Utilisés chez les enfants qui ont besoin d'anticoagulation à long terme (≥ 3 mois) pour les enfants atteints d'une maladie cardiaque nécessitant une anticoagulation chronique et les enfants ayant des antécédents de thrombose veineuse et présentant des facteurs de risque de récurrence.
- **Les AVK sont contre-indiqués chez les nouveau-nés et doivent être évités chez les nourrissons de moins de 12 mois, sauf chez les nourrissons avec valves mécaniques.**
- Les AVK sont tératogènes au début de la grossesse et l'utilisation d'une méthode contraceptive fiable est recommandée chez les femmes en âge de procréer.
- Si le patient reçoit du lait de formule, envisager de passer à une formule contenant une quantité minimale de vitamine K. Si le patient est exclusivement nourri au sein, envisager une supplémentation avec une petite quantité de préparation standard par jour pour un apport constant en vitamine K de 1 mcg/kg/jour, équivalent à environ 120 ml de lait de formule.
- Les AVK ne doivent pas être utilisés comme traitement primaire dans la « HIT » (Heparine Induced Thrombocytopenia).

DOSAGE :

- Parmi les AVK, l'acénocoumarol (Sintrom®) a la demi-vie la plus courte d'environ 10 heures par rapport à la Warfarine® à 40 heures et à la phénoprocoumon (Marcoumar®) à 90 heures. La Warfarine® est utilisée en Amérique du Nord (Canada, USA) et est l'anticoagulant oral pour lequel il existe le plus de données de sécurité et d'expérience chez les enfants. Le Sintrom® et le Marcoumar® sont utilisés dans certains pays d'Europe et d'Amérique du Sud.
- Le patient doit être alimenté complètement p.o, avant de débuter le traitement par AVK pour éviter que l'INR n'atteigne un niveau dangereusement élevé.
- Débuter le traitement par AVK au Jour 1 ou 2 du traitement d'héparine (thérapeutique). L'héparine doit être continuée pour une durée minimale de 5 jours. L'héparine peut être interrompue, idéalement, lorsque que l'INR est supérieur à 2.0 pendant 2 jours consécutifs.
- Cible: INR entre 2.0 et 3.0 pour la grande majorité des patients. INR entre 2.5 et 3.5. pour les enfants avec des valves mécaniques.
- Habituellement, les AVK sont administrés le soir (à 18 heures), sauf indication contraire.
- La période de charge est d'environ de 3 à 5 jours pour la plupart des patients avant qu'une phase d'entretien stable soit atteinte.
- Les **doses de charge Jours 1 et 2** : (En hématologie pédiatrique au CHUV on privilégie actuellement le Marcoumar®)
 - Marcoumar® (comprimés de 3 mg) : 0.05-0.1 mg/kg (ne jamais dépasser la dose maximale de charge de 6mg).^{*} Pour des raisons pratiques, la dose est arrondie en fonction des comprimés (1, $\frac{3}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ de comprimé et pas en mg). P.ex. si dose prévue de 2.5 mg, donner 1 ou $\frac{3}{4}$ de comprimé; Si patient pèse 30-40 kg : dose de charge de 3mg (=1 comprimé) 1x/jour pendant 2 premiers jours et puis évaluer INR et suivre les recommandations ci-dessous en fonction de la valeur de l'INR.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- Adaptation du dosage aux **jours 2-4**:

INR	J2-4
1.1 – 1.3	100% de la dose de J1
1.4 – 3.0	50% de la dose de J1
3.1-3.5	25% de la dose de J1
> 3.5	Stop jusqu'à INR < 3.5, puis continuer avec 50% de la dernière dose

- Adaptation du **dosage d'entretien** :

INR	Action
1.1 – 1.4	Augmenter la dose d'entretien* de 20%
1.5 – 1.9	Augmenter la dose d'entretien* de 10%
2.0–3.0	Aucun changement
3.1 – 3.5	Réduire la dose d'entretien* de 10%
3.6- 4.0	Donner une dose à 50% et réduire la dose d'entretien* de 20%.
>4.0	Suspendre jusqu'à INR <3.5 et réduire la dose d'entretien* de 20%.

*plus d'information ref. Nienke Spoor et al. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1238–1241.

*Dose d'entretien calculée/répartie sur 7 jours. Donc repartir réduction ou augmentation sur la dose totale de 7 jours.

- Adaptation du dosage d'entretien chez le patient avec **valve mécanique** :

INR	Action
1.1 – 2.0	Augmenter la dose d'entretien* de 20%
2.1–2.2	Augmenter la dose d'entretien* de 10%
2.3 – 3.7	Aucun changement
3.8 – 4.0	Donner une dose à 50% et réduire la dose d'entretien* de 20%.
>4.0	Suspendre jusqu'à INR <3.5 et réduire la dose d'entretien* de 20%.

*Dose d'entretien calculée/répartie sur 7 jours. Donc repartir réduction ou augmentation sur la dose totale de 7 jours.

- Suivi ambulatoire** :

- Décharge idéalement lors d'un INR (alternative INR capillaire par Coaguchek®) supérieur à 2.0 pendant 2 jours consécutifs.
- Surveiller l'INR dans les 3 à 4 jours suivant la sortie de l'hôpital. Une fois l'INR stable, l'INR doit être surveillé 1x toutes les 2-4 semaines.

INTERACTIONS AVEC LES AVK:

De nombreux médicaments (liste non exhaustive) peuvent affecter la réponse aux AVK :

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

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

ANTAGONISATION :

La vitamine K est l'antidote pour les AVK. La dose à administrer et l'utilisation concomitante de PFC ou de concentré de facteurs de coagulation Octaplex® (concentré de complexe prothrombinique, PCC) ou de facteur VII activé recombinant (Novoseven®) dépendent du contexte clinique. Le Novoseven® est indiqué uniquement en cas d'hémorragies graves menaçant la survie et/ou non contrôlables avec PFC, PCC, et éventuellement fibrinogène.

Scenario		Attitude
Absence de saignement	Si antagonisation non urgente	Suspendre AVK pendant 24 heures
	Si antagonisation rapide nécessaire et AVK nécessaires dans un futur proche	Vitamine K 0.5-2 mg p.o.
	Si antagonisation rapide nécessaire et AVK PAS nécessaires dans un futur proche	Vitamine K 2-5 mg p.o.
Saignement important		PFC 15-20 ml/kg ; Octaplex® 20-40 U/kg ; Novoseven® 20-50 mcg/kg et Vitamine K 5mg

ANTICOAGULANTS DIRECTS PAR VOIES ORALE (ET PARENTERALE)

- Les anticoagulants directs sont des préparations qui sont données par *voie orale* (Direct oral anticoagulants = DOACs) ou *parentérale*.
- Ils inhibent directement les facteurs de coagulation, tels que la thrombine (Bilirudin i.v., Argatroban i.v., Dabigatran p.o.) ou le facteur X activé (FXa) (Fondaparinux s.c, Apixaban p.o., Edoxaban p.o., Betrixaban p.o, Rivaroxaban p.o).

Le Rivaroxaban (Xarelto®) actuellement est le seul médicament autorisé pour le traitement de TVP/EP chez l'enfant. Les autres médicaments sont toujours en cours d'évaluation par rapport à leur innocuité et efficacité et donc pas encore considérés

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

comme standard of care. Leur utilisation peut être considérée dans certaines circonstances et après discussion avec l'unité d'hématologie/oncologie pédiatrique.

RIVAROXABAN (XARELTO®)

MECANISME D'ACTION ET PHARMACOCINETIQUE :

Inhibiteur direct de l'activité du facteur X activé (FXa), le rivaroxaban est administré **par voie orale po.**, Les concentrations maximales se produisent environ 2 à 4 heures après l'administration. La demi-vie est de 9-13 heures, c'est-à-dire environ comme l'HBPM (spécifiquement la Cléxane®).

INDICATION :

Chez les enfants stables présentant un faible risque hémorragique. Le Rivaroxaban peut être préféré aux AVK chez les enfants ayant des médicaments avec possible interaction. **CAVE** : prudence particulière recommandée en raison du risque généralement accru de saignement chez enfants de moins de 2 ans.

DOSAGE: RIVAROXABAN (XARELTO®)

Traitement de la TVP et EP **après une anticoagulation parentérale initiale (par HNF ou HBPM) de minimum 5 jours.**

La dose varie selon le poids corporel de l'enfant (tableau ci-dessous) :

Formulation	Poids corporel (KG)		Dose			Dose journalière
	Min	Max	1x/jour	2x/jour	3x/jour	
Suspension (1 mg Rivaroxaban correspond à 1ml suspension)	2.6	<3			0.8 mg	2.4 mg
	3	<4			0.9 mg	2.7 mg
	4	<5			1.4 mg	4.2 mg
	5	<7			1.6 mg	4.8 mg
	7	<8			1.8 mg	5.4 mg
	8	<9			2.4 mg	7.2 mg
	9	<10			2.8 mg	8.4 mg
	10	<12			3.0 mg	9 mg
	12	<30		5 mg		10 mg
Comprimés	30	<50	15 mg			15 mg
	≥ 50		20 mg			20 mg

Selon suppl. data, Male C, et al. Lancet Haematol 2020;7(1):e18-e27

Si une dose est manquée :

- En cas de prise une fois par jour (comprimés de 15 et 20 mg) : Prenez la dose quotidienne dès que vous vous en rendez compte et continuez comme d'habitude le lendemain. Jamais plus d'un comprimé par jour.
- En cas de prise deux fois par jour (suspension) : si une dose est oubliée, la rattraper uniquement dans les 4 heures suivant l'horaire théorique, sinon ne pas rattraper la dose oubliée.
- En cas de prise 3 fois par jour (suspension) : Prendre la prise régulière à la prochaine heure de prise prévue comme recommandé, sans compenser la dose oubliée.
- Si la suspension est crachée/vomie dans les 30 minutes suivant l'ingestion : Reprendre la dose.
- En cas de vomissements plus de 30 minutes après l'ingestion : pas de reprise de la dose et continuez comme d'habitude à la prochaine heure programmée.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

CONTRE-INDICATIONS :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une clairance de la créatinine <15 ml/min
- Maladie hépatique grave et insuffisance hépatique grave avec un risque accru de saignement, ainsi qu'une insuffisance hépatique légère ou modérée (chez l'enfant $ALAT > 5 \times$ la norme ou bilirubine $> 2 \times$ la norme) en association avec coagulopathie
- Ulcère gastro-intestinal aigu ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale
- Saignement actif cliniquement significatif
- Grossesse et période d'allaitement
- Association d'endocardite bactérienne aiguë à une coagulopathie

AJUSTEMENT DES DOSES ET MONITORAGE :

Un monitoring n'est pas prévu de routine.

La mesure de l'activité anti-FXa (test chromogénique) peut être utile dans des situations exceptionnelles comme : (i) saignement aigu, (ii) avant chirurgie d'urgence, pour connaître la concentration plasmatique du rivaroxaban

- Taux maximal (2 à 4 h) = 249 ng / ml (184 à 343 ng / ml, 5e / 95e percentile)
- Taux résiduel (20-28 h) = 43,6 ng/ml (12,2-137 ng/ml, 5e/95e percentile)

La durée du traitement du traitement par Rivaroxaban dépend du problème principal (pour des situations spécifiques, voir le **SOPs spécifiques**).

TRANSITION DU TRAITEMENT DE HNF OU HBPM VERS RIVAROABAN:

- De HNF → Rivaroxaban : 4 heures après l'arrêt de l'i.v. infusion
- De HBPM → Rivaroxaban : si 2 fois par jour: 12 heures après la dernière injection d'HBPM ; si HBPM 1 × par jour: 24 heures après la dernière injection d'HBPM.

ASPIRINE

MECANISME :

- L'aspirine représente le traitement antiplaquettaire de première intention dans la population pédiatrique.
- L'aspirine induit un défaut fonctionnel de longue durée dans les plaquettes en acétylant la prostaglandine H-synthase-1 plaquettaire et en inhibant de manière irréversible l'activité de la cyclo-oxygénase. L'inhibition de la cyclooxygénase empêche la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine H₂ et réduit par conséquent la production de thromboxane A₂, responsable de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction.
- Après ingestion orale, l'aspirine est rapidement absorbée par l'estomac et l'intestin grêle supérieur, entraînant un effet antiplaquettaire en une heure. Alors que l'aspirine est éliminée rapidement de la circulation, la récupération de la fonction plaquettaire ne se produit qu'après 7 à 10 jours, ce qui reflète la durée de vie des plaquettes.

INDICATION :

L'aspirine en pédiatrie est souvent utilisée pour la prévention des accidents ischémiques cérébraux récurrents, la thrombose des prothèses endovasculaires et dans le cadre de pathologies cardiaques congénitales ou de la maladie de Kawasaki.

DOSAGE :

Les doses recommandées pour l'aspirine en tant qu'agent anti-thrombotique chez les enfants vont de 1 à 5 mg/kg/j. Globalement, une dose maximale de 100 mg 1x/jour n'est pas dépassée.

ANTAGONISATION :

L'arrêt de l'aspirine inversera l'effet antiplaquettaire dans les 5-7 jours. En cas d'hémorragie continue ou majeure associée à un traitement antiplaquettaire ou à la nécessité d'une intervention chirurgicale, une transfusion de concentré plaquettaire de 15 ml/kg doit être envisagée. Les plaquettes transfusées ne seront pas sensibles aux effets de l'aspirine.

En cas de saignement menaçant le pronostic vital, l'administration de rFVIIa (Novoseven®) doit être envisagée.

RECANALISATION

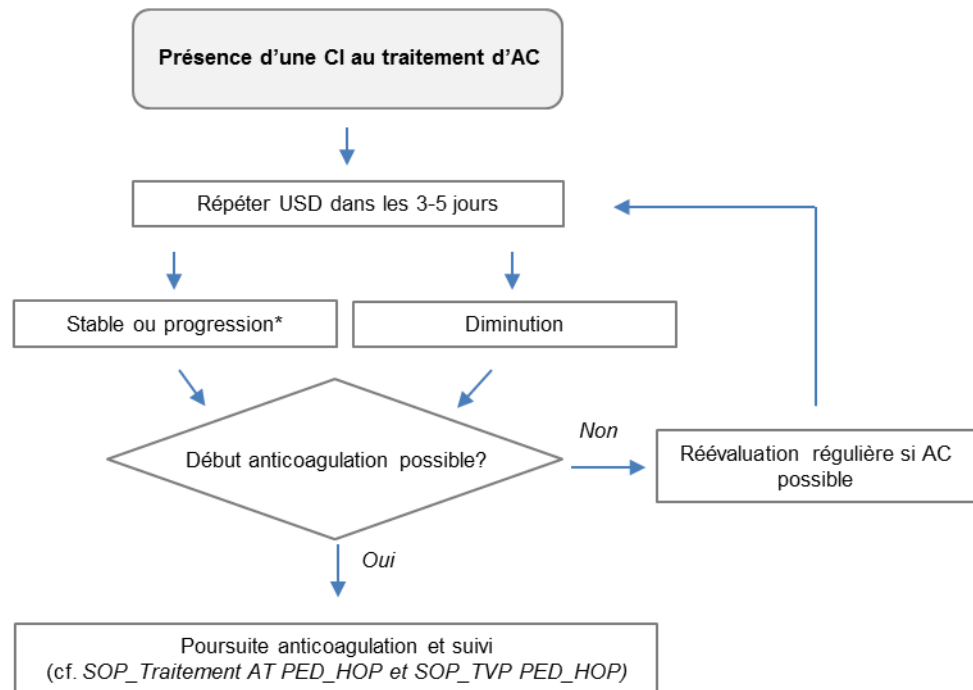
→ Cf. ANNEXE 2: Itinéraire re-canalisation

REFERENCES

- Blanchette V.S., Brandão L.R., Breakey V.R., Revel-Vilk S. Sick Kids Handbook of Pediatric Hemostasis and Thrombosis 2nd, revised and extended edition (2017).
- Monagle P. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, ed 9: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e737S– e801S.
- Nienke Spoor et al. "Phenprocoumon and acenocoumarol treatment in paediatric patients", Thromb Haemost 2012; 108(06): 1238-1241, DOI: 10.1160/TH12-04-0242
- Rizzi M., Albisetti M. Treatment of arterial thrombosis in children: Methods and mechanisms. Thromb Res. 2018 Jul 6;169:113-119. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.013.
- Mahajerin A, Betensky M, Goldenberg NA. Thrombosis in Children: Approach to Anatomic Risks, Thrombophilia, Prevention, and Treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Jun;33(3):439-453. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.009. Epub 2019 Mar 29.
- Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018;2(22):3292–3316. doi:10.1182/bloodadvances.20180247869.
- Chalmers E., Ganesen V., Liesner R., et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. Br J Haematol. 2011;154(2):196–207. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08543.x
- Trame M.N. et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 1950–1958.
- Male C, et al. Rivaroxaban compared with standard and anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 2020;7(1):e18-e27.
- Rizzi M., Albisetti M. Traitement de la thromboembolie veineuse chez l'enfant, Commentaire d'experts suisses: ASH 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism, Swiss Medical Forum 2021;21 (33-34):572-573.

ANNEXE 1 : ITINÉRAIRE CONTRA-INDICATION A L'ANTI-COAGULATION

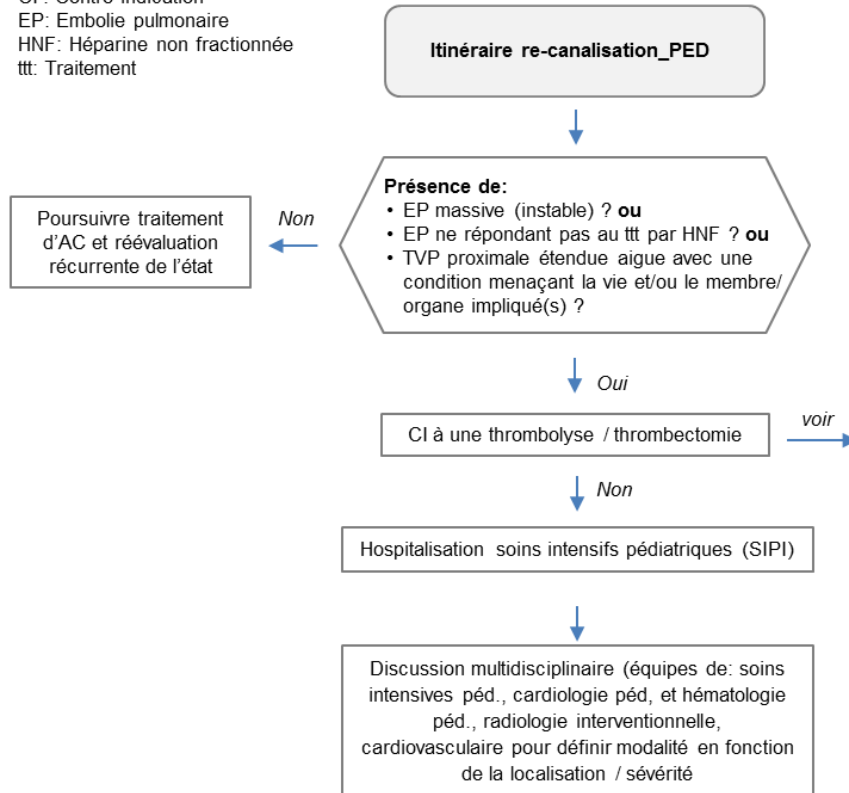
AC : Anticoagulation
CI : Contre-indication
USD: Ultrason doppler



*Envisager le retrait du cathéter en cas de progression

ANNEXE 2: ITINERNAIRE RE-CANALISATION PED

AC : Anticoagulation
CI : Contre-indication
EP: Embolie pulmonaire
HNF: Héparine non fractionnée
ttt: Traitement



CI absolues:

- Ponction lombaire / rachianesthésie < 7 jours
- Intervention chirurgicale majeure < 14 jours ;
- TCC < 6 semaines ; comorbidité sévère
- Hémorragie intracrânienne y compris ATCD de symptômes suggestifs d'HSA
- AVC radiologique subaigu silencieux (< 3 mois)
- HTA non contrôlée réfractaire au traitement
- Saignement actif
- Hémorragie digestive ou Macrohématurie < 21 jours
- Thrombocytes < 100 000/mm³
- INR > 1.4 ou aPTT > 37 sec. ou fibrinogène < 1.0
- Anticoagulation thérapeutique en cours
- Thrombose septique / Endocardite / Péricardite
- Patients présentant un shunt droit-gauche en raison du risque d'embolie artérielle au niveau du système nerveux central.
- Allergies aux produits utilisés
- Refus du patient ou responsables légaux du ttt après information orale du patient et du/des représentant(s) légal/légaux) → documenter cette information dans le dossier

CI relatives:

- Glycémie < 2.7 ou > 22.2 mmol/l
- Crise épileptique
- Grossesse (âge à procréer : test de grossesse obligatoire sauf si la patiente exclut de pouvoir être enceinte)
- Tumeurs intracrâniennes
- Suspicion d'anévrisme ou de MAV ou d'anévrisme de l'aorte
- Réanimation traumatique > 10 min. derniers 21 jours
- Ponction artérielle non compressible < 7 jours