

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Catherine VAN BAELEN

le 19 septembre 2016

**Thromboses néonatales sur cathéters épicutanéocaves : évaluation
rétrospective des facteurs de risque, du traitement et de l'évolution
à partir de 14 cas entre 2013 et 2014.**

Directeur de thèse : Dr Isabelle GLORIEUX

JURY

Madame le Professeur Charlotte CASPER	Président
Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre SIÉ	Assesseur
Madame le Docteur Ségolène CLAEYSSSENS	Assesseur
Madame le Docteur Isabelle GLORIEUX	Suppléant
Madame le Docteur Marie-Odile MARCOUX	Membre invité

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Catherine VAN BAELEN

le 19 septembre 2016

**Thromboses néonatales sur cathéters épicutanéocaves : évaluation
rétrospective des facteurs de risque, du traitement et de l'évolution
à partir de 14 cas entre 2013 et 2014.**

Directeur de thèse : Dr Isabelle GLORIEUX

JURY

Madame le Professeur Charlotte CASPER	Président
Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre SIÉ	Assesseur
Madame le Docteur Ségolène CLAEYSSENS	Assesseur
Madame le Docteur Isabelle GLORIEUX	Suppléant
Madame le Docteur Marie-Odile MARCOUX	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale
			M.C.U.

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Charlotte CASPER
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Néonatalogie

Tu me fais l'honneur de présider ce jury.

Tu es à l'origine de ce travail. Reçois ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de le réaliser.

Madame le Docteur Isabelle GLORIEUX
Praticien Hospitalier
Néonatalogie

Tu m'as fait l'honneur d'accepté de diriger ce travail.
Merci pour ton intérêt, ton soutien et ta gentillesse.

A Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Néphrologie et Médecine Interne Pédiatrique

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Ta profonde connaissance de la pédiatrie m'a aidé à apprendre.
Ta passion pour ce métier m'a appris à l'aimer.
Permetts-moi de t'exprimer toute mon estime et mon admiration.

A Monsieur le Professeur Pierre SIÉ
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Hématologie et Hémostase

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Il était indispensable à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un hémostasien, et
je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Ségolène CLAEYSSSENS
Praticien hospitalier
Spécialiste de l'Hémophilie

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Solliciter vos compétences et votre expérience pour m'aider dans ce travail m'a
semblé une évidence. Merci pour tous vos précieux conseils.

A Madame le Docteur Marie-Odile MARCOUX,
Praticien Hospitalier
Réanimation pédiatrique et néonatale

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Tu m'as offert l'opportunité unique de continuer à grandir à tes côtés.
De tout cœur, merci.

A Maman. Tu as toujours eu les mots justes pour m'encourager, me conseiller, me redonner confiance. Merci pour ton soutien inconditionnel.

A Papa, Françoise, Marine, Elodie, Yoann.

Merci d'être là. Merci pour les moments de bonheur partagés tous les six.

A toute ma famille en Belgique.

Merci pour tous vos encouragements, même à distance.

A la famille Hecquet.

Merci de m'avoir fait une petite place dans votre si belle famille.

A Fanny, à nos apéros bavardages. A Popo, à nos randos ou chinois improvisés. A Chachou, mon binôme. A Marie, sacrée michette. A Claire, Capu, Lorène, Guillaume, François et à notre belle aventure indienne. A Lulu. A Chrystel. Et à tous les autres copains de l'externat, qui ont embelli ces longues années d'étude.

Merci pour ces moments partagés.

A Chlochlo, pour ta force tranquille et nos brunchs du dimanche. A Marie, pour ton encre verte avisée et nos soirées autour d'un bon verre de vin. A Diane et Claire, pour votre camaraderie pleine d'énergie. A Ariane, pour m'avoir tenu la main à mes débuts. A Laura, Marine et Léa pour votre soutien moral ces derniers mois. A Lucas, Clément, Mathieu, Julien, Nono, Lulu, Elizabeth. Et à tous les autres copains de l'internat, qui ont partagé rire, doute, complicité, entrain pendant toutes ces années.

.

A tous mes aînés, pour m'avoir si bien guidé dans l'apprentissage de la pédiatrie.

A mes chefs de clinique, dynamiques, motivés et motivants. Vous êtes au top !

Aux équipes de néphro, de neuro, d'hémato, de gastro, de néonatal et de Mayotte bien sûr. Merci pour votre bienveillance, votre envie de transmettre et votre humanité.

A toute l'équipe de Réa. Pour m'avoir donné la chance de continuer à travailler avec vous. Merci pour votre confiance. Je vous promets de faire de mon mieux !

A tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de cette thèse et en particulier Florence, Caroline Viard, Samantha Huo Yung Kai, Lionel... Un grand merci !

A ma Célinou, mon amie de toujours,
Merci pour ton éternel soutien

A mon équipe de gym, ma plus belle passion.
Les années passent mais les liens jamais.

A Morgane, à notre amitié, à nos rêves de voyage, de découverte, de glisse et à ceux qui nous restent à réaliser. A Popow, à ce grain de folie qui fais de toi quelqu'un d'unique, passionné et aux aventures qu'il a pimentées. A Claire, à ta joie de vivre, ton enthousiasme et ta détermination qui m'ont guidée depuis les bancs de la rééducation. A Alexiane, à ta simplicité et ta bonne humeur en toute circonstance.

Aux belles rencontres ! A l'occasion d'une colocation à Mamoudzou, d'un mariage à Hermosillo, d'une Summerville à Lassere, d'un RAID à Arcachon, d'un nouvel an à La Boule, d'un «yop yop» au bord d'un bassin... Le concept de la bobine n'aura jamais eu autant de sens. Merci.

A toute la tribu du pouset, la coloc du bonheur, la panda team.
Merci d'apporter tant de gaieté dans ma vie !

A Guillaume. Cette thèse c'est aussi un peu la tienne.
Merci pour tout ! Je t'aime.

A tous les enfants que ma route a croisé, croise et croisera encore...

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION GENERALE.....	7
2	REVUE DE LA LITTERATURE.....	8
2.1	Définitions	8
2.1.1	Thromboses.....	8
2.1.2	Cathéters épicutanéocaves.....	8
2.2	Epidémiologie.....	9
2.3	Physiopathologie.....	10
2.3.1	Hémostase néonatale et ses particularités	10
2.3.2	Triade de Virchow.....	13
2.4	Facteurs de risque de thrombose.....	13
2.4.1	Cathéters centraux : principal facteur de risque.....	13
2.4.2	Faible âge gestationnel et faible poids de naissance.....	13
2.4.3	Autres facteurs de risque	14
2.4.4	Thrombophilie.....	15
2.5	Diagnostic des thromboses.....	15
2.5.1	Clinique.....	15
2.5.2	Paraclinique.....	16
2.6	Traitement des thromboses.....	16
2.6.1	Traitement curatif.....	16
2.6.2	Traitement préventif.....	21
2.7	Evolution	21
2.7.1	Evolution naturelle	21
2.7.2	Evolution sous traitement	21
2.7.3	Mortalité.....	22
2.7.4	Syndrome post-thrombotique	22
3	MATERIEL ET METHODE.....	24
3.1	Définition des cas.....	24
3.1.1	Critères d'inclusion.....	24
3.1.2	Critères d'exclusion	24
3.2	Définition des témoins	24
3.3	Mode de recueil de données.....	25
3.3.1	Date du diagnostic.....	25
3.3.2	Facteurs de risque.....	25
3.3.3	Données cliniques et paracliniques	26
3.3.4	Traitement.....	27
3.3.5	Suivi des patients à plus long terme	27
3.4	Analyses statistiques.....	27
3.5	Ethique.....	28
4	RESULTATS	29
4.1	Incidence	29
4.2	Caractéristiques des nouveau-nés de l'étude	31
4.3	Facteurs de risque de thrombose sur KTECC.....	31
4.3.1	Conditions prénatales.....	31
4.3.2	Conditions périnatales	33
4.3.3	Caractéristiques des KTECC.....	33
4.3.4	Comorbidités ou pathologies intercurrentes des nouveau-nés de l'étude.....	36
4.3.5	Substances infusées sur le KTECC	38

4.4	Diagnostic des thromboses sur KTECC.....	38
4.4.1	Présentation clinique.....	39
4.4.2	Présentation échographique.....	40
4.4.3	Présentation biologique.....	41
4.5	Prise en charge thérapeutique et évolution à court terme.....	42
4.6	Evolution à long terme	58
5	DISCUSSION.....	60
5.1	Incidence des thromboses sur KTECC.....	60
5.2	Facteurs de risque de thrombose sur KTECC.....	61
5.3	Diagnostic des thromboses sur KTECC.....	64
5.4	Traitement des thromboses sur KTECC	65
5.5	Evolution	69
5.6	Perspectives et ouvertures	70
5.7	Protocole de prise en charge.....	71
6	CONCLUSION.....	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Description de la population d'étude	31
Tableau 2 : Conditions prénatales de la population étudiée et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples).....	32
Tableau 3 : Conditions périnatales de la population étudiée et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples).....	33
Tableau 4 : Caractéristiques des KTECC et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples).....	35
Tableau 5 : Comorbidités, pathologies intercurrentes et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples).....	37
Tableau 6 : Caractéristiques des infections (en nombre d'infection).....	38
Tableau 7 : Signes cliniques	40
Tableau 8 : Caractéristiques échographiques des thromboses sur KTECC.....	41
Tableau 9 : Adaptations des doses d'HBPM	43
Tableau 10 : Enoxaparine: doses initiale, thérapeutique et d'entretien.	44
Tableau 11 : Tinzaparine : doses initiale, thérapeutique et d'entretien	45
Tableau 12 : Suivi échographique et évolution.....	47
Tableau 13 : Reperméabilisation et extension en fonction de l'activité anti-Xa.	48
Tableau 14 : Traitement, efficacité biologique et échographique pour chaque patient	49
Tableau 15 : Evolution clinique à long terme	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Diagramme de flux de l'étude	30
Figure 2 : Patient 1 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	51
Figure 3 : Patient 2 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	51
Figure 4 : Patient 3 : Evolution du traitement par tinzaparine puis enoxaparine, des anti-Xa et échographique	52
Figure 5 : Patient 4 : Evolution du traitement par tinzaparine, des anti-Xa et échographique.....	52
Figure 6 : Patient 5 : Evolution du traitement par tinzaparine puis enoxaparine puis tinzaparine, des anti-Xa et échographique.....	53
Figure 7: Patient 6 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	53
Figure 8 : Patient 7 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	54
Figure 9 : Patient 8 : Evolution du traitement par tinzaparine, des anti-Xa et échographique.....	54
Figure 10 : Patient 9 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	55
Figure 11 : Patient 10 : Evolution du traitement par enoxaparine puis tinzaparine, des anti-Xa et échographique	55
Figure 12 : Patient 11 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	56
Figure 13 : Patient 12 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	56
Figure 14 : Patient 13 : Evolution du traitement par enoxaparine puis tinzaparine, des anti-Xa et échographique	57
Figure 15 : Patient 14 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique.....	57

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Cascade de la coagulation, principaux inhibiteurs de la coagulation et mécanisme d'action des héparines.....	76
ANNEXE 2 : Valeur des facteurs de coagulation chez le nouveau-né à terme.....	77
ANNEXE 3 : Valeur des facteurs de coagulation chez le nouveau-né prématuré.....	78
ANNEXE 4 : Relation entre thrombose et substances infusées sur le KTECC (régressions logistiques conditionnelles simples).....	79
ANNEXE 5 : Insuflon®.....	81

LISTE DES ABREVIATIONS

ACCP : American College of Chest Physicians
AG : Age gestationnel
AT/ AT III : Antithrombine / Antithrombine III (même molécule)
BiNa : Bicarbonate de Sodium
CAP : Canal artériel persistant
CIA : Communication inter auriculaire
CRP : C-reactive protein
CVC : Cathéter veineux central
DIM : Département d'Information Médicale
DV : Dilatation ventriculaire
EAI : Encéphalopathie anoxoischémique
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HE : Hôpital des Enfants (de Toulouse)
HIV: Hémorragie intra-ventriculaire
HNF : Héparine non fractionnée
IMF : Infection materno-foetale
KTECC : Cathéter épicutanéocave
KTVO : Cathéter veineux ombilical
LA : Liquide amniotique
LMPV : Leucomalacie périventriculaire
OD : Oreillette droite
PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel
PMA : Procréation médicalement assistée
PN : Poids de naissance
SA : Semaine d'aménorrhée
SPT : Syndrome post thrombotique
TCA : Temps de céphaline activée
TIH : Thrombopénie induite par l'héparine
TVI : Tronc veineux innominé
TVP : Thrombose veineuse profonde
UI : Unité internationale
USIN : Unité de soins intensifs néonataux
VCI : Veine cave inférieure
VCS : Veine cave supérieure

1 INTRODUCTION GENERALE

La survenue de thromboses veineuses néonatales sur cathéters épicutanéocaves (KTECC) est un évènement peu fréquent.

Dans l'Unité de Néonatalogie de l'Hôpital des Enfants de Toulouse, nous avons constaté une augmentation importante et inhabituelle de ces thromboses entre juin 2013 et août 2014.

Les bénéfices apportés par les cathéters épicutanéocaves restent très favorables à leur utilisation. Cependant une meilleure compréhension des facteurs influençant la survenue de complications telles que les thromboses pourrait permettre une meilleure prise en charge.

L'objectif principal de ce travail a été d'identifier les facteurs associés à la survenue de thromboses chez les nouveau-nés équipés d'un cathéter épicutanéocave.

Les objectifs secondaires de ce travail ont été de décrire les caractéristiques cliniques et échographiques de ces thromboses, les moyens mis en oeuvre pour les traiter ainsi que leur évolution à court et moyen termes.

2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Définitions

2.1.1 Thromboses

Une thrombose se caractérise par la formation d'un caillot de sang, aussi appelé thrombus, au sein d'un vaisseau sanguin, conduisant à une obstruction totale ou partielle du vaisseau concerné.

2.1.2 Cathéters épicutanéocaves

L'utilisation de cathéters veineux centraux fait partie intégrante de la prise en charge des nouveau-nés hospitalisés dans les Unités de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale. Elle se justifie par la nécessité d'un abord parentéral prolongé : nutrition ou autres thérapeutiques.

Le microcathétérisme cave par voie percutanée, technique consistant à introduire un très fin cathéter au niveau d'une veine superficielle et à le faire progresser au travers d'une aiguille de ponction, habituellement sécable, jusque dans la veine cave, a été mis au point en 1973 (1,2). Depuis, plusieurs études ont conclu en l'efficacité et la sûreté de son utilisation y compris chez les nouveau-nés de faible poids et malades (3-5).

Ce type de cathéter est indiqué lorsque l'abord veineux est nécessaire pour plus de 7 jours et moins de 3 mois (6,7), et en première intention chez l'enfant de moins de 5kg, chez qui il y a une indication de voie centrale (8).

Grâce à leur durée de vie plus longue que les voies veineuses périphériques, en moyenne de 13 à 25 jours (4,9), les KTECC permettent de limiter les ponctions veineuses répétées (10). La ponction est réalisée au niveau d'une veine périphérique, préférentiellement la veine basilique, céphalique ou saphène (2). Le choix d'une veine distale par rapport à une veine proximale semble diminuer les risques de

complications (11,12). Le choix d'une veine autre que la jugulaire permet de limiter la manipulation de la tête (4).

La position centrale du cathéter est préférable (confluence VCS et atrium droit, VCI en regard de la coupole diaphragmatique (6,13)), afin de limiter les complications (2) et de prolonger sa durée de vie (14).

Les principales complications sont le délogement accidentel, l'occlusion, l'infection, l'effusion extravasculaire ou péricardique, la survenue de thrombose (2,12).

2.2 Epidémiologie

Les nouveau-nés sont la population pédiatrique la plus susceptible de développer des thromboses (15).

Selon une étude canadienne prospective de 1995, l'incidence des thromboses néonatales cliniquement visibles (tout type de thrombose compris) était de 2,4 sur 1000 nouveau-nés admis en USIN (16).

Une étude allemande prospective sur deux ans, de 1992 à 1994, trouvait à partir des 79 cas de thromboses néonatales et des données du registre national des naissances, une incidence de 5,1 évènements thrombotiques symptomatiques pour 100 000 naissances (17). Sur les 79 cas de thromboses, 25 étaient des thromboses veineuses autres que rénales.

Une étude néerlandaise prospective sur deux ans, de 1997 à 1999, trouvait une incidence annuelle des thromboses veineuses de 14,5 pour 10 000 nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours. Sur l'ensemble des enfants de 0 à 18 ans porteurs de thromboses, 47% étaient des nouveau-nés, dont 26% étaient prématurés (18).

Dans une étude américaine cas-témoins de 2006 à 2013, l'incidence des thromboses veineuses était de 1,4 sur 1000 admissions en USIN (19).

L'incidence réelle des thromboses sur cathéters veineux centraux, et notamment sur cathéters épicutanéocaves, est difficile à estimer du fait de leur caractère souvent

asymptomatique. Elle varie de 1 à 20% selon que le diagnostic est posé à partir de signes cliniques ou recherché de façon systématique (7,20).

Dans une large étude rétrospective américaine de 2002 à 2005, sur 882 nouveau-nés, chez qui 1540 cathéters épicutanéocaves ont été posés, 212 (soit 14,9%) des cathéters ont été retirés pour cause de thrombose. L'incidence des thromboses sur ces cathéters était de 13,2 pour 1000 KTECC jours. Le diagnostic de thrombose reposait sur des signes cliniques (21).

Dans une étude canadienne, incluant 214 enfants sur 18 mois équipés d'un cathéter épicutanéocave au membre supérieur, l'incidence était de 93 thromboses pour 1000 enfants et 3,85 pour 1000 cathéter jour. Le diagnostic était fait à l'issue d'échographies réalisées de façon systématique, et seulement un enfant était symptomatique (22).

Enfin, dans une autre étude canadienne de 2003 à 2009, le suivi échographique systématique de nouveau-nés avec un cathéter veineux central, révélait la présence d'une thrombose dans 10,7% des cas. Tous les nouveau-nés étaient asymptomatiques au moment du dépistage (23).

2.3 Physiopathologie

2.3.1 Hémostase néonatale et ses particularités

L'hémostase néonatale est un système en constante évolution qui présente des particularités en comparaison avec l'hémostase de l'adulte (24).

La cascade de l'hémostase, similaire à celle de l'adulte, aboutit à l'activation de la thrombine qui permet la formation de fibrine (24,25) (Annexe 1).

Durant la vie fœtale, les facteurs de coagulation ne passent pas la barrière placentaire et sont synthétisés par le fœtus à partir du premier semestre de grossesse (24).

Des taux bas de facteurs de la coagulation sont observés chez les nouveau-nés, d'autant plus bas qu'ils sont prématurés (Annexes 2 et 3). Leurs valeurs se rapprochent des valeurs normées de l'adulte en deux semaines à six mois selon le facteur de coagulation considéré (24,26).

Hémostase primaire :

Malgré une hypoactivité plaquettaire montrée *in vivo*, le temps de saignement chez le nouveau-né est plus court en raison d'un taux plus important de facteur von Willebrand (27).

Hémostase secondaire, versant pro coagulant :

Le taux de thrombine (II) augmente progressivement durant la grossesse pour approcher 50% à terme. Son activité basse à la naissance s'explique par les taux bas de l'ensemble des facteurs de coagulation des voies intrinsèque et extrinsèque (28). Le taux des autres facteurs vitamine K dépendants (VII, IX, X) et facteurs de contact (XI et XII) évoluent de façon similaire avec des taux inférieurs à 70% des valeurs adultes à la naissance (25,29,30).

Les taux bas de facteurs XI et XII, sans que l'on sache s'il s'agit d'un déficit vrai ou d'un défaut d'activation par la prékallicréine, expliquent l'allongement physiologique du TCA en période néonatale.

Le facteur V a, dès la douzième semaine de gestation, un taux stable à la limite du taux inférieur de l'adulte (26).

Les facteurs VIII et XIII ont à la naissance des taux plus bas mais supérieurs à 70% des taux adultes (24).

Le taux de fibrinogène est stable aux alentours de 2,5 g/l dès la vingt-sixième semaine de gestation et tout à fait comparable à celui de l'adulte au dixième jour (26).

Hémostase secondaire, versant anticoagulant :

L'antithrombine III, considérée comme le principal inhibiteur de thrombine, voit son taux augmenter progressivement jusqu'au terme pour arriver approximativement à 60% des normes adultes chez le nouveau-né à terme et entre 30 et 40% chez le nouveau-né prématuré (15,24,29,30).

D'autres inhibiteurs ont un rôle moins important que l'AT III. L'héparine cofacteur II, inhibant la thrombine en faible proportion, a un taux globalement plus bas. L'alpha-2-microglobuline, l'alpha-1-antitrypsine et la C1-estérase inhibiteur, inhibiteurs de protéase munis d'une activité anticoagulante (les facteurs II, VII, IX, X, XI et XII sont des protéases), ont des taux normaux à élevés en période néonatale (24).

Le taux très élevé d'alpha-2-macroglobuline, inhibiteur de la coagulation, pourrait compenser, chez les nouveau-nés sains, le taux bas d'AT III (31).

Cette balance n'est pas retrouvée chez le nouveau-né malade, alors que la génération de fibrine reste identique. Par conséquent, ce déséquilibre expliquerait en partie l'augmentation du risque thrombotique en situation pathologique (32).

La protéine C et son cofacteur la protéine S, vitamine K dépendants, inactivent les facteurs VIIIa et Va. Leur taux, aux alentours de 35% chez le nouveau-né à terme, rejoignent les taux de l'adulte en plusieurs mois (24,26).

Le déficit en protéine C semble plus important chez des nouveau-nés prématurés présentant une détresse respiratoire et chez des nouveau-nés à terme de mère diabétique (33).

Fibrinolyse :

L'activité fibrinolytique du nouveau-né est globalement réduite par rapport à celle de l'adulte et résulte d'un taux plus faible de plasminogène associé à un taux normal à élevé des inhibiteurs de la plasmine (PAI, α 2-antiplasmine) (15,26).

Malgré l'observation de ces différences, il n'a pas été mis en évidence que l'hémostase néonatale protège ou favorise les thromboses lorsque le nouveau-né est sain (15,24).

2.3.2 Triade de Virchow

En 1855, Virchow proposait une triade de causes intervenant dans la formation d'un thrombus : anomalie du flux sanguin ou stase, hypercoagulabilité et modification de la paroi du vaisseau ou lésion endothéliale à l'origine de l'exposition du sous endothélium (34,35).

2.4 Facteurs de risque de thrombose

2.4.1 Cathéters centraux : principal facteur de risque

Le potentiel thrombogène du cathéter est multifactoriel : brèche endothéliale à son insertion, stagnation du flux sanguin à son contact, irritation de la paroi vasculaire. Il représente la cause la plus fréquente de thromboses néonatales (36). De nombreuses études abondent dans ce sens (16,18,19).

Le risque de complications, et notamment de thrombose, est plus important si l'extrémité du cathéter n'est pas en position centrale (14,37,38), et pour certains lorsque le cathéter est inséré au membre inférieur (39).

2.4.2 Faible âge gestationnel et faible poids de naissance

Van Ommen et al., à travers leur registre sur 2 ans, ont identifié les nouveau-nés malades comme une population particulièrement à risque de thrombose (18). Pour Tuckuviene et al. la prématurité est un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse (40).

Dans l'étude de Metha et al., les thromboses sont significativement plus fréquentes chez les nouveau-nés très grands prématurés (27 SA vs 30 SA) et chez les nouveau-nés de faible poids de naissance (887 g vs 1409g)(41).

Haddad retrouve des résultats similaires avec une incidence plus grande chez les moins de 28 SA et moins de 1000 g (23).

2.4.3 Autres facteurs de risque

L'asphyxie périnatale a été décrite comme facteur de risque de thrombose (15).

Dans une large étude cas-témoins danoise, grossesse multiple, prématurité (AG < 37 SA) et Apgar < 7 à 5 minutes de vie et apparaissent comme des facteurs de risque indépendants de thromboses veineuses néonatales (rénales et intra cérébrales comprises) (40).

Une étude cas-témoins mexicaine récente semble retrouver une association statistiquement significative entre l'existence d'un diabète gestationnel et la survenue d'une thrombose intra cardiaque ou de la veine cave supérieure (42).

Les nouveau-nés naissent avec un hémocrite élevé et une tendance lors des premiers jours à contracter leur volume extra cellulaire, la viscosité résultante pourrait favoriser les évènements thrombotiques (15). De la même façon, un état de déshydratation pourrait favoriser la survenue de thrombose (16).

La septicémie chez le nouveau-né est une condition pro thrombotique acquise (15). Un fort pourcentage d'infection chez des enfants ou nouveau-nés avec thrombose veineuse, associée ou non à un cathéter, est souvent rapporté (18,21,43).

Thornburg et al. retrouvent une association entre thromboses et sepsis sur cathéters: 10,8% des KTECC retirés pour thrombose avaient une infection sur KTECC avant ou au moment du diagnostic de thrombose (21).

La composition des nutriments parentéraux peut in vitro influencer sur la coagulation. Wakefield et al. montrent que les acides aminés et le glucosé hypertonique dans les solutions parentérales induisent in vitro une forte activité pro coagulante alors que les émulsions lipidiques au contraire inhibent cette activité (44).

Des problèmes de solubilité entre calcium et phosphore dans les nutriments parentéraux, en fonction de leur concentration respective et globalement pour des concentrations au-delà de 50 mmol/l, influent sur l'apparition d'une obstruction de cathéter sans toutefois être directement responsables de thrombose (45,46).

2.4.4 Thrombophilie

L'implication d'une thrombophilie constitutionnelle dans l'incidence de thrombose, notamment sur cathéter, reste discutée.

Certains semblent trouver une association entre l'existence de mutations responsables de thrombophilie constitutionnelle et la survenue de thromboses sur cathéter alors que d'autres n'en ont pas montré (47–49).

Pour Nowak et al., les thromboses chez des enfants avec un cathéter central sont significativement plus fréquentes lorsqu'ils sont porteurs d'une mutation du facteur V de Leiden, d'un déficit en protéine C ou d'un taux élevé de lipoprotéine a (47).

Turebylu et al. ont trouvé une prévalence globale de 90% de nouveau-nés présentant une mutation du facteur V de Leiden ou MTHFR (responsable d'hyperhomocystéinémie), à l'état homozygote ou hétérozygote. Ils n'ont pas montré d'association significative entre la présence de ces mutations et la survenue d'une thrombose chez ces nouveau-nés porteurs de cathéters ombilicaux (48).

Dans la cohorte pédiatrique étudiée par Thom et al., un déficit en antithrombine III, protéine C ou protéine S, ou la présence d'un anticoagulant lupique, ne semble pas avoir d'influence sur la survenue de thrombose sur cathéter (49).

2.5 Diagnostic des thromboses

2.5.1 Clinique

Les thromboses néonatales sont souvent asymptomatiques (17)(18).

Cependant, certains signes cliniques peuvent faire suspecter l'existence d'une thrombose veineuse : œdème, douleur, modification de couleur du membre (cyanosé, hyperémié), circulation veineuse collatérale ou cordon induré en regard de la veine. Un dysfonctionnement du cathéter est aussi fréquemment retrouvé (15,21).

2.5.2 Paraclinique

Le gold standard pour le diagnostic de thrombose sur cathéter est la veinographie, mais son caractère invasif associé à l'exposition à des rayonnements et des produits de contraste, ne la rend pas envisageable chez les nouveau-nés (23,36).

Bien qu'ayant une sensibilité diagnostique assez faible, de l'ordre de 37% (50), l'échographie Doppler, méthode la plus communément utilisée, apparaît comme l'examen de choix pour le diagnostic (16,17,51). Les signes échographiques sont la non-déformabilité du vaisseau lors de la compression par la sonde, une veine remplie de matériel échogène, l'absence de flux ou un signal Doppler anormal en aval de l'occlusion.

Le diagnostic peut aussi être fortuit à l'occasion d'une échographie cardiaque (18), même si l'échocardiographie seule n'est pas suffisante pour le diagnostic (52).

Pour certains, une thrombopénie (chute de plus de 30 000 / mm³), sans explication évidente, est un marqueur de thrombose (reflet de la consommation plaquettaire au sein du thrombus)(15,18). D'autres n'ont pas montré de différence significative des taux de plaquettes chez des nouveau-nés avec ou sans thrombose (41). Toutefois, la chute du taux de plaquettes reste difficile à interpréter en raison d'une diminution physiologique à la naissance chez presque tous les nouveau-nés.

2.6 Traitement des thromboses

2.6.1 Traitement curatif

Les objectifs du traitement à la phase aiguë sont de prévenir l'extension de la thrombose, d'en minimiser les conséquences tissulaires et de diminuer la mortalité

consécutives à une embolisation massive. Ultérieurement le traitement d'entretien vise à prévenir la récurrence et le syndrome post thrombotique.

2.6.1.1 Retrait du cathéter

Le retrait du cathéter est nécessaire dans certaines situations: thrombophlébite infectée, thrombus de l'oreillette droite, cathéter non indispensable ou non fonctionnel (53,54). En raison d'un risque d'embolie paradoxale lors du retrait d'un cathéter (en présence d'un foramen ovale perméable), il est conseillé de ne le retirer qu'après 3 à 5 jours d'anticoagulation (53,55).

2.6.1.2 Thrombolyse

La thrombolyse fait partie des traitements envisagés chez des nouveau-nés porteurs de thrombose; cependant les effets indésirables à type de saignement ne sont pas négligeables (17,18). Dans les recommandations de l'ACCP, la thrombolyse est contre-indiquée chez les nouveau-nés, à moins que la thrombose n'atteigne un gros vaisseau engageant le pronostic vital ou d'organe (53,56).

2.6.1.3 Héparines

2.6.1.3.1 Mécanisme d'action

L'héparine a été découverte en 1916 par MacLean (57).

Son activité anticoagulante dépend de la présence d'un cofacteur ; l'AT III, découverte plus récente. Elle est liée à une structure pentasaccharidique qui, en se fixant avec une haute affinité sur l'AT III, démultiplie son activité inhibitrice des facteurs IIa, Xa et à un moindre degré des facteurs IXa, XIa et XIIa (57,58) (Annexe 1).

L'héparine est une molécule naturelle de structure glycosaminoglycane. L'activité des héparines, naturelles ou synthétiques, varie en fonction de la longueur de leur chaîne polysaccharidique.

Plus la chaîne est longue, plus l'héparine se fixe de façon simultanée à l'AT III et à la thrombine (avec un ratio anti-Xa/anti-IIa proche de 1) et non spécifiquement sur les cellules endothéliales, les macrophages, les plaquettes, les ostéoclastes. En effet, la liaison à la thrombine nécessite une chaîne saccharidique suffisamment longue (plus de 18 saccharides), alors que le seul pentasaccharide suffit à la liaison au facteur Xa et à son inhibition. Plus la chaîne est courte et limitée uniquement au pentasaccharide, plus le ratio activité anti-Xa/anti-IIa est important et moins il y a de fixation non spécifique (57,58).

L'action anticoagulante des HBPM est principalement anti-Xa et anti-IIa (anti-Xa médiée) (59). On ne connaît pas bien le rôle respectif des activités anti-IIa et anti-Xa dans l'effet anti-thrombotique de l'héparine. L'activité anti-Xa que l'on surveille en pratique courante est surtout le reflet de la quantité d'héparine présente dans le prélèvement. À activité anti-IIa équivalente, les HBPM et l'HNF ont un effet similaire sur la génération de thrombine in vitro. Toutefois, à activité anti-Xa équivalente, les HBPM ont un effet très hétérogène. La tinzaparine est significativement plus inhibitrice que les autres HBPM (60,61).

2.6.1.3.2 Héparine non fractionnée ou héparines de bas poids moléculaires

Les héparines sont les molécules les plus largement utilisées dans les complications thrombotiques de l'enfant (24).

Les recommandations de l'ACCP en 2012 proposent d'initier précocement un traitement anticoagulant par HBPM ou par HNF avec un relais par HBPM chez les nouveau-nés porteurs d'un accès veineux central compliqué d'une thrombose (53).

En cas d'utilisation d'HNF, la réalisation d'un bolus de 75 à 100 UI/kg reste discutée avant une perfusion continue dont la dose sera adaptée en fonction du TCA ou de l'activité anti-Xa, avec des objectifs respectivement de 60 à 85 secondes et de 0,35 à 0,7 UI/ml. Ces recommandations sont essentiellement basées sur l'extrapolation des guidelines de l'adulte. L'ACCP recommande de limiter l'utilisation d'HNF dans le temps (53,62).

L'utilisation des HBPM est préférée à celle de l'HNF en raison d'une pharmacocinétique plus prédictible (liaison spécifique), de sa voie d'administration en sous-cutané, de la moindre nécessité de faire des contrôles biologiques de l'activité, et du moindre risque de thrombopénie induite par l'héparine (24,47,50).

Chez les nouveau-nés, un plus gros volume de distribution pour les molécules hydrophiles (comme les HBPM) rend compte de concentrations plasmatiques moins élevées et sans doute de la nécessité de recourir à des doses plus importantes.

L'enoxaparine est la molécule la plus étudiée chez les enfants, nouveau-nés et même prématurés (50,52–55). La tinzaparine, qui a l'avantage de s'administrer en une seule fois par jour, n'a été étudiée qu'à une reprise chez des nouveau-nés de plus de 36 SA et de plus de 3kg (63). Pour ces deux molécules, 1 mg est équivalent à 100 UI.

Une dilution est proposée pour l'administration de doses d'enoxaparine inférieures à 500 UI : la dose nécessaire est généralement diluée dans 0,05 ml (64).

Pour l'enoxaparine, il est suggéré de débiter entre 200 et 210 UI/kg/12h chez les prématurés et à 170 UI/kg/12h chez les nouveau-nés à terme (64–67). Dans deux études, les doses d'entretien d'enoxaparine approchaient les 230 UI/kg/12 (66,67).

Pour la tinzaparine, une dose de 280 UI/kg/24h chez des enfants âgés de 0 à 2 mois a permis d'obtenir des taux d'anti-Xa efficaces (à partir d'une dose initiale de 250 UI/kg/24h) (63).

La première mesure d'activité anti-Xa se fait 4h après la 3ème injection sous-cutané (68). L'objectif d'activité anti-Xa, extrapolé des recommandations adultes, se situe entre 0,5 et 1 UI/ml 4h (53).

Chez l'adulte, la surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée en pratique en dehors de certaines situations à risque (68). Chez l'enfant, il est recommandé de monitorer l'activité anti-Xa, notamment parce que l'hémostase néonatale est un système évoluant constamment (69) et que des posologies d'HBPM supérieures à celles de l'adulte sont nécessaires (70,71).

Michelson et al., proposent un protocole d'ajustement des posologies d'HBPM en fonction de l'activité anti-Xa : augmenter de 25% en cas d'activité anti-Xa < 0,35; augmenter de 10% en cas d'activité anti-Xa entre 0,35 et 0,49; pas d'ajustement en cas d'activité anti-Xa entre 0,5 et 1,0; diminuer de 20% en cas d'activité anti-Xa entre 1,1 et 1,5; différer l'injection de 3h et diminuer de 30% en cas d'activité anti-Xa entre 1,6 et 2,0; différer l'injection jusqu'à une activité anti-Xa à 0,5 et diminuer de 40% en cas d'activité anti-Xa > 2,0. Le dosage de l'activité anti-Xa se fait 4h après la deuxième injection après chaque modification thérapeutique (72,73).

La durée minimale d'anticoagulation recommandée est de 5 jours et la durée totale de 6 semaines à 3 mois (53).

Plusieurs études décrivent l'utilisation d'un dispositif sous-cutané à demeure pour l'administration des HBPM (Annexe 5).

Son principal avantage est de limiter le nombre d'injections sous-cutanées puisqu'il nécessite d'être changé tous les 7 à 10 jours (64-67,72,74). L'apparition d'une induration, d'un hématome, de fuites ou d'une réaction locale est possible (64,67). Des effets indésirables plus graves mais plus rares ont aussi été décrits: saignement ayant nécessité une transfusion (65), surinfection d'hématome (64), syndrome compartimental (75).

Parmi les effets indésirables des HBPM :

- les saignements majeurs, définis comme une perte de 2 points d'hémoglobine, surviennent entre 0 et 6,5% des cas (63-67,71,76) ;
- des saignements mineurs peuvent survenir entre 6,5 et 25 % des cas (65,76) ;
- aucune thrombopénie induite par l'héparine (définie par une numération plaquettaire inférieure à 100 000/mm³ et/ou une chute relative de 30 à 50%) n'a été relevée (63-65).

2.6.1.4 Abstention et surveillance

Dans certaines études, l'abstention thérapeutique apparaît comme une option acceptable (17,18). L'ACCP recommande l'association de soins symptomatiques et

d'une surveillance radiologique (avec initiation d'un traitement anticoagulant en cas d'extension du thrombus) au même titre qu'une anticoagulation précoce (53).

2.6.2 Traitement préventif

L'utilisation d'une anticoagulation préventive chez les nouveau-nés avec un dispositif veineux central a été discutée et étudiée à plusieurs reprises. On distingue la perfusion continue d'héparine sur la voie pour la maintenir fonctionnelle de l'anticoagulation systémique préventive.

La perfusion d'héparine en continu à la dose de 0,5 UI/kg/h prévient l'occlusion de la lumière du cathéter, permettant une utilisation prolongée, sans augmentation des effets secondaires. Elle ne diminue par contre pas le nombre de thromboses (20,77).

Il n'existe pas d'étude sur l'utilisation d'héparine en prévention primaire chez les nouveau-nés porteurs de dispositifs veineux centraux. Chez les enfants, il n'est pas recommandé de pratiquer une prophylaxie (53).

2.7 Evolution

2.7.1 Evolution naturelle

L'évolution naturelle d'une thrombose est variable, certaines s'étendent ou persistent, d'autres peuvent involuer spontanément (36).

2.7.2 Evolution sous traitement

Le taux de résolution complète des thromboses sous héparine chez l'enfant est similaire à celui de l'adulte. Revel et al. l'estiment à 53% au terme d'un suivi de 1 an, dans une population pédiatrique traitée par HBPM pendant 3 à 6 mois. Le caractère partiellement occlusif (vs totalement occlusif) de la thrombose à son diagnostic apparaît comme un facteur prédictif indépendant de résolution complète (78).

Streif et al. retrouvent une résolution, partielle ou complète, de 59% des thromboses (55% étaient des thromboses veineuses) dans une population de 62 nouveau-nés (65).

2.7.3 Mortalité

D'après le registre canadien portant sur l'évolution des thromboses en pédiatrie, il y a un taux de mortalité de 2,2% directement lié à une thrombose du système veineux profond supérieur sur cathéter central. La proportion est plus importante (33%) chez les enfants ayant une thrombose de l'OD ou de la VCS. Toutefois, il reste difficile d'affirmer le nombre d'évènements mortels directement attribuables aux thromboses (79).

Dans le registre allemand, un seul décès relatif à une thrombose de l'OD et de la VCS a été rapporté, et dans le registre néerlandais, aucun décès n'a été directement attribué à la présence d'une thrombose (17,18).

Chez les nouveau-nés atteints de thrombose sur cathéter, les décès sont dans la grande majorité des cas liés à leur fragilité ou à une pathologie sous-jacente (16).

2.7.4 Syndrome post-thrombotique

Le syndrome post-thrombotique (SPT) est une complication encore peu connue des thromboses veineuses profondes. Il est le résultat de l'hypertension veineuse liée à une incapacité valvulaire secondaire aux lésions des valves veineuses lors de la thrombose ou de la reperméabilisation (80).

Il peut se manifester par un œdème persistant ou intermittent, des douleurs, des crampes, un rash cutané prurigineux, une circulation veineuse collatérale parfois importante, des ulcérations (81,82). Il apparaît parfois plusieurs années après l'évènement thrombotique (81).

Le SPT complique 10 à 70% des thromboses de l'enfant en fonction des études et notamment de la durée de suivi (82).

Contrairement au cas de l'adulte, le SPT de l'enfant semble aussi fréquent au membre supérieur qu'au membre inférieur (79,83). Manco Jonhson décrivait le caractère totalement occlusif du thrombus et l'atteinte de plusieurs veines comme des facteurs de risque d'évolution vers un SPT (84). Dans l'étude de Kuhle et al., l'absence de résolution du thrombus à 3 mois et un grand nombre de vaisseaux atteints étaient des facteurs de risque indépendants d'évolution vers le SPT. Dans la partie descriptive de son étude, plus de la moitié des nouveau-nés prématurés avaient une évolution vers un SPT (83).

En cas de SPT modéré à sévère, un retentissement sur la qualité de vie a été décrit (85).

3 MATERIEL ET METHODE

3.1 Définition des cas

3.1.1 Critères d'inclusion

Les dossiers des nouveau-nés avec une thrombose ont été recensés de façon rétrospective à partir des informations fournies par le DIM. Les codages des diagnostics recherchés étaient:

- Phlébite et thrombophlébite I80.,
- Thrombophlébite migratrice, Embolie et thrombose I82..

La période d'étude allait du 1er juin 2013 au 31 août 2014.

3.1.2 Critères d'exclusion

A partir de ces codages nous avons exclu les nouveau-nés :

- Chez qui nous n'avons pas pu confirmer le diagnostic de thrombose (erreur de codage),
- Chez qui un KTECC n'avait pas été posé,
- Ayant une thrombose secondaire à la pose d'un KTVO,
- Ayant une thrombose veineuse rénale ou une thrombose artérielle.

3.2 Définition des témoins

Dans la première partie de notre étude, les témoins ont été sélectionnés à partir de l'ensemble des nouveau-nés hospitalisés dans les Unités de Néonatalogie et Réanimation Néonatale de l'Hôpital des Enfants sur la période d'étude, équipés d'au moins un KTECC mais n'ayant pas présenté de thrombose.

Les cas et les témoins étaient appariés sur :

- l'âge gestationnel, avec 3 catégories : <28 SA, [28-31 SA [et ≥31 SA ;
- le poids de naissance avec 3 catégories : <1000 g, [1000 g ; 1500 g] et >1500 g ;

- la date de la pose du cathéter : à plus ou moins 3 mois par rapport au cas.

L'appariement sur l'âge gestationnel et le poids de naissance a permis de s'affranchir de ces facteurs de risque déjà reconnus dans la littérature. L'appariement sur une même période de temps a permis de s'affranchir d'éventuels changements de pratique concernant la pose des KTECC dans le temps.

3.3 Mode de recueil de données

3.3.1 Date du diagnostic

La date retenue pour le diagnostic de thrombose était la date à laquelle le diagnostic était confirmé par une échographie Doppler.

3.3.2 Facteurs de risque

Un facteur de risque n'était retenu que s'il existait avant la thrombose.

Pour les cas et les témoins, les données suivantes ont été systématiquement extraites:

- Conditions prénatales : âge de la mère, existence d'une maladie chronique chez la mère, parité, procréation médicalement assistée, grossesse unique ou multiple, intoxication maternelle, anémie maternelle lors de la grossesse, diabète gestationnel et son équilibre, anomalie du liquide amniotique, hypertension artérielle gravidique, thrombophilie ou antécédents thromboemboliques chez la mère, corticothérapie anténatale, contexte infectieux et choriomniotite, examen anatomopathologique du placenta.
- Conditions périnatales : adaptation à la vie extra-utérine, pH au cordon, taux d'hématocrite à la naissance.
- Comorbidités ou pathologies intercurrentes : PAG, ventilation mécanique, pourcentage de perte de poids sur les 10 premiers jours, complication métabolique, cardiopathie, entéropathie, intervention chirurgicale, complication neurologique, pathologie infectieuse.

- Relatives aux KTECC : nombre de KTECC posés, antécédent de KTECC posé au même membre pour les cas, âge de pose du premier KTECC, localisation du point d'insertion, matériel utilisé, nombre de ponction, localisation de l'extrémité distale du KTECC, manipulateur, durée de mise en place.
Pour les cas, nous avons retenu le(s) KTECC(s) suspect(s) d'être responsable(s) de thrombose, en fonction de la localisation des KTECC. Pour les témoins nous avons pris en compte l'ensemble des KTECC pour chacun.
- Substances infusées sur le KTECC : composition des nutriments parentéraux, principaux médicaments utilisés.

3.3.3 Données cliniques et paracliniques

3.3.3.1 Signes cliniques

Pour chaque cas, des signes cliniques évocateurs de thrombose ont été recherchés dans les jours précédents le diagnostic de thrombose à partir des observations médicales et des surveillances infirmières.

Les signes recherchés étaient : l'existence de malaise inhabituel, une élévation de la température (à plus de 38,1° à une reprise ou à plus de 37,8° à plusieurs reprises), une prise de poids trop rapide ou un aspect globalement œdématié, un œdème localisé (mode évolutif, comblement du creux axillaire, comblement sus-claviculaire, œdème en pèlerine), une circulation veineuse collatérale, une induration sur le trajet du cathéter, une coloration inhabituelle du membre. Le délai par rapport au diagnostic a été noté.

Des dysfonctionnements du KTECC (contre-pression, occlusion, diffusion) précédant le diagnostic ont également été recueillis.

3.3.3.2 Signes biologiques

Les taux de CRP, de plaquettes et d'hématocrite, mesurés dans un délai proche du diagnostic de thrombose, ont été relevés pour chaque patient.

3.3.3.3 Signes échographiques

L'échographie Doppler a permis de préciser la localisation du thrombus, le nombre de vaisseaux atteints, le caractère partiellement ou totalement occlusif de la thrombose, l'existence de calcifications et la présence d'une circulation veineuse de suppléance.

3.3.4 Traitement

Pour chaque cas, les informations recueillies concernant le traitement étaient : la molécule utilisée, la dose initiale (en UI/kg et en UI totales), les activités anti-Xa, les adaptations thérapeutiques, les doses maximales (en UI/kg) et d'entretien (en UI/kg et en UI totales).

L'efficacité du traitement a été évaluée à travers :

- Le dosage des activités anti-Xa : l'objectif à atteindre se situait entre 0,5 et 1 ;
- L'échographie Doppler : une évolution était considérée comme favorable si on notait une résolution au moins partielle du thrombus.

La survenue d'effets indésirables a été relevée chez l'ensemble des patients traités.

3.3.5 Suivi des patients à plus long terme

L'évolution à long terme des patients a été évaluée à l'occasion d'une consultation de suivi systématique (souvent dans le cadre de la prématurité et pour un autre motif que la thrombose) ou lors d'un contact téléphonique. Le délai par rapport au diagnostic a été noté.

3.4 Analyses statistiques

La population d'étude a été décrite dans son ensemble et selon la présence d'une thrombose.

Les indicateurs appropriés ont été utilisés pour décrire :

- les variables qualitatives : effectifs et pourcentages
- les variables quantitatives : effectif, minimum, maximum, moyenne et écart-type (si distribution normale) ou médiane et intervalle interquartile (si distribution asymétrique).

Dans l'étude cas-témoins, les analyses bivariées par régression logistique conditionnelle simple ont été réalisées afin d'étudier les relations entre la survenue d'une thrombose et les facteurs possiblement associés.

3.5 Ethique

L'ensemble des données a été anonymisé.

Un avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche des Hôpitaux de Toulouse a été donné à la mise en œuvre de l'ensemble de cette étude.

4 RESULTATS

4.1 Incidence

Au cours de la période d'étude, au moins un KTECC a été posé chez 293 nouveau-nés et au total 357 KTECC ont été posés dans les Unités de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale de l'HE.

Vingt-trois dossiers de nouveau-nés ont été extraits à partir du DIM. Quatorze d'entre eux ont présenté une thrombose sur KTECC lorsqu'ils étaient hospitalisés dans l'Unité de Néonatalogie et ont été inclus dans l'étude. Neuf d'entre eux ont été exclus (erreur diagnostique, thrombose sur cathéter central autre que KTECC, thrombose rénale spontanée, thrombose artérielle).

Après appariement sur l'âge gestationnel, le poids de naissance et la période de pose, 49 témoins ont été inclus.

Le taux d'incidence de thromboses sur KTECC a été de 4,8% pour les nouveau-nés équipés d'au moins un KTECC. A partir de la durée moyenne de pose des KTECC dans notre population d'étude (Tableau 4), nous avons estimé une incidence de 3,63 thromboses pour 1000 KTECC jours.

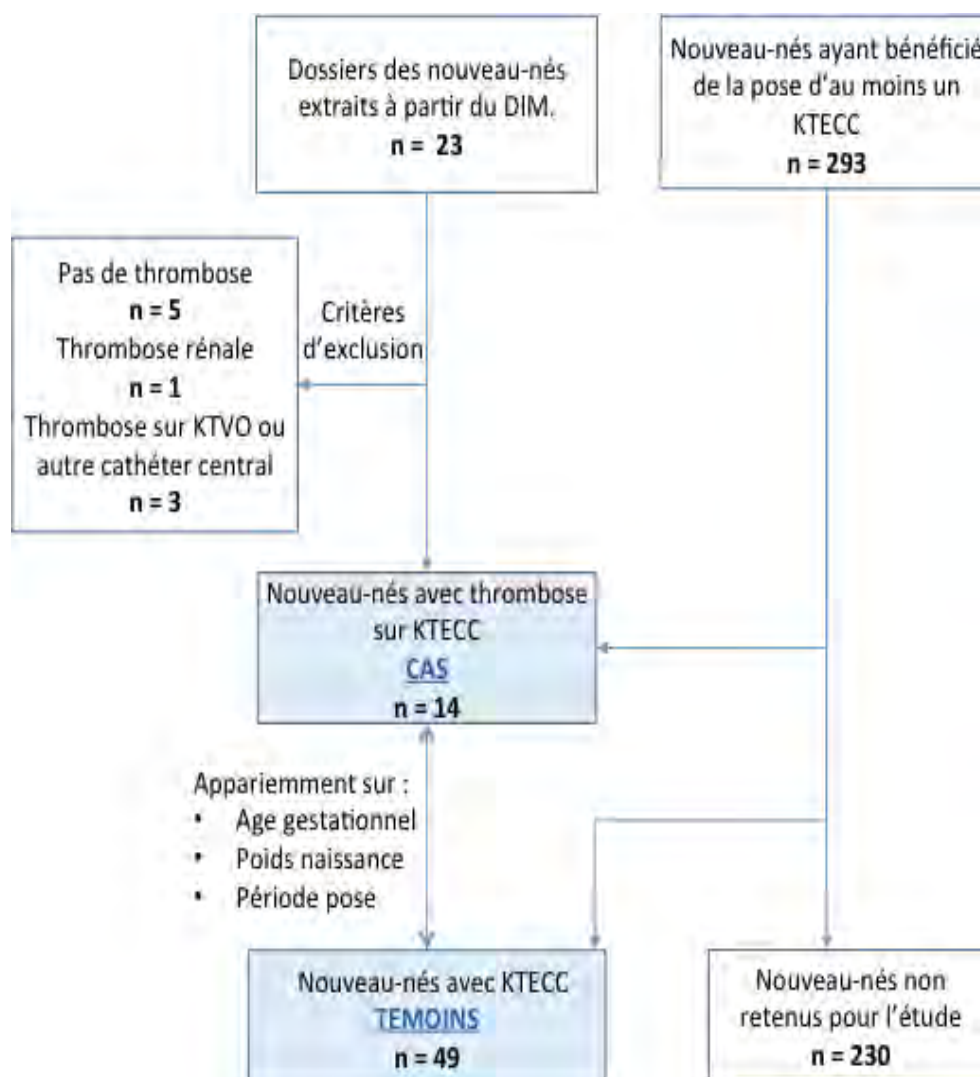


Figure 1: Diagramme de flux de l'étude

4.2 Caractéristiques des nouveau-nés de l'étude

Les nouveau-nés inclus dans notre étude avaient un âge gestationnel médian de 29,71 SA (extrêmes : 27 ; 33,28 SA) et un poids de naissance moyen de 1044 g (écart type \pm 170 g). Le sex ratio (M/F) était de 0,75 (Tableau 1).

Tableau 1 : Description de la population d'étude

	Total		Cas		Témoins	
	N	% ou moy. \pm ET	N	% ou moy. \pm ET	N	% ou moy. \pm ET
Sexe du bébé						
Garçon	27	42,9	5	35,7	22	44,9
Fille	36	57,1	9	64,3	27	55,1
Age gestationnel (SA)	63	29,3 \pm 1,7	14	29,5 \pm 1,8	49	29,2 \pm 1,7
< 28	17	27	4	28,6	13	26,5
28; 32	44	69,8	9	64,3	35	71,4
> 32	2	3,2	1	7,1	1	2
Poids de naissance (g)	63	1044 \pm 170	14	1008 \pm 153	49	1055 \pm 174
< 1000g	26	41,3	6	42,9	20	40,8
1000; 1500	37	58,7	8	57,1	29	59,2

Moy. \pm ET : Moyenne \pm Ecart-Type

4.3 Facteurs de risque de thrombose sur KTECC

4.3.1 Conditions prénatales

L'âge moyen des mères de l'ensemble de la population d'étude était de 30,6 ans. Il était similaire dans les groupes cas et témoins.

En analyse bivariée, antécédent thromboembolique, maladie chronique maternelle, thrombophilie maternelle, recours à la PMA, parité, gémellité, intoxication tabagique, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, anomalie quantitative de liquide amniotique, corticothérapie anténatale, chorioamniotite n'étaient pas des facteurs significativement associés à la survenue d'une thrombose sur KTECC (Tableau 2).

Tableau 2 : Conditions prénatales de la population étudiée et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples)

	Total		Cas		Témoins		OR	IC 95%	p
	N	% ou moy. ± ET	N	% ou moy. ± ET	N	% ou moy. ± ET			
Age de la mère	63	30,6 ± 6,0	14	31,8 ± 5,9	49	30,3 ± 6,0	1,05	[0,94 ; 1,16]	0,399
Maladie chronique maternelle									
Non	52	82,5	10	71,4	42	85,7	Ref.		
Oui	11	17,5	4	28,6	7	14,3	2,27	[0,53 ; 9,78]	0,273
Type									
Thyroïdienne	3	33,3	0	0	3	43			
Hémopathie	2	22,2	1	25	1	20			
Inflammatoire	2	22,2	1	25	1	20			
Autre	2	22,2	2	50	0	0			
Antécédent thrombo-embolique									
Non	60	95,2	12	85,7	48	98	Ref.		
Oui	3	4,8	2	14,3	1	2	6,47	[0,57 ; 73,25]	0,131
Thrombophilie									
Non	62	98,4	13	92,9	49	100			
Oui	1	1,6	1	7,1	0	0	-		-
PMA									
Non	59	93,7	14	100	45	91,8			
Oui	4	6,3	0	0	4	8,2	-	-	-
Parité									
Primipare	30	47,6	6	42,9	24	49	Ref.		
Multipare	33	52,4	8	57,1	25	51	1,14	[0,36 ; 3,64]	0,828
Grossesse gémellaire									
Non	53	84,1	10	71,4	43	87,8	Ref.		
Oui	10	15,9	4	28,6	6	12,2	2,45	[0,64 ; 9,34]	0,19
Intoxication pendant la grossesse									
Non	50	79,4	10	71,4	40	81,6	Ref.		
Oui (tabac)	13	20,6	4	28,6	9	18,4	1,85	[0,46 ; 7,4]	0,384
Diabète gestationnel									
Non	59	93,7	13	92,9	46	93,9	Ref.		
Oui (équilibré)	4	6,3	1	7,1	3	6,1	1,24	[0,13 ; 11,9]	0,855
HTA gravidique									
Non	35	55,6	8	57,1	27	55,1	Ref.		
Oui	28	44,4	6	42,9	22	44,9	0,93	[0,23 ; 3,82]	0,924
Anomalies liquide amniotique									
Non	50	79,4	14	100	36	73,5			
Oui	13	20,6	0	0	13	26,5	-		-
Corticothérapie anténatale									
Non	12	19	1	7,1	11	22,4	Ref.		
Oui	51	81	13	92,9	38	77,6	3,44	[0,4 ; 29,3]	0,258
Contexte infectieux									
Non	26	41,3	5	35,7	21	42,8	Ref.		
Chorioamniotite	15	23,8	4	28,6	11	22,5	2,03	[0,33 ; 12,53]	0,447
Autre	22	34,9	5	35,7	17	34,7	1,54	[0,34 ; 7,03]	0,574
Anatomopath. du placenta									
Ischémie chronique	31	57,4	6	46,2	25	61	Ref.		
Thrombose sous choriale	2	3,7	0	0	2	4,9			
Autre	21	38,9	7	53,9	14	34,1	2,91	[0,52 ; 16,19]	0,223

Moy. ± ET : Moyenne ± Ecart-Type ; OR : Odds Ratio ; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

4.3.2 Conditions périnatales

L'adaptation à la vie extra-utérine était considérée comme bonne quand le score d'APGAR était ≥ 7 à 5 minutes de vie et mauvaise quand il était < 7 . L'hypoxie était définie comme un pH artériel au cordon < 7 .

Les hématokrites à la naissance des cas et des témoins ont été comparés : les nouveau-nés avec thrombose n'avaient pas un hématokrite supérieur à celui de leurs témoins.

En analyse bivariée, aucune association significative n'a été observée entre ces conditions et la survenue d'une thrombose sur KTECC (Tableau 3).

Tableau 3 : Conditions périnatales de la population étudiée et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples)

	Total		Cas		Témoins		OR	IC 95%	p
	N	% ou moy. \pm ET ou méd [IIQ]	N	% ou moy. \pm ET ou méd [IIQ]	N	% ou moy. \pm ET ou méd [IIQ]			
Adaptation à la vie extra-utérine									
Bonne	58	92,1	13	92,9	45	91,8	Ref.		
Mauvaise	5	7,9	1	7,1	4	8,2	0,94	[0,1 ; 8,43]	0,956
Total	63	100	14	100	49	100			
Hypoxie/asphyxie périnatale									
Non	56	93,3	13	92,9	43	93,5	Ref.		
Oui	4	6,7	1	7,1	3	6,5	1,21	[0,1 ; 14,26]	0,88
Total	60	100	14	100	46	100			
Hématocrite à naissance *									
Entre 29,6 et 45,9%	20	33,3	5	35,7	15	32,6	Ref.		
Entre 46,1 et 51,2%	20	33,3	6	42,9	14	30,4	1,14	[0,27 ; 4,76]	0,86
Entre 51,4 et 58,3%	20	33,3	3	21,4	17	37	0,55	[0,12 ; 2,52]	0,442

Moy. \pm ET: Moyenne \pm Ecart-Type Méd [IIQ], médiane et intervalle interquartile

*Variables catégorisées en 3 classes afin de pouvoir réaliser l'analyse par régression logistique

4.3.3 Caractéristiques des KTECC

Quatre-vingt-douze KTECC ont été posés sur l'ensemble des nouveau-nés inclus : 24 chez les cas, dont 8 ont été exclus de l'analyse en raison d'une localisation différente de celle de la thrombose, et 68 chez les témoins.

L'âge médian de pose du premier KTECC était de 2,5 jours (extrêmes : 1 ; 17 jours) pour les cas et de 2 jours (extrêmes : 1 ; 7 jours) pour les témoins.

Pour les cas, en prenant en compte le dernier KTECC posé, le délai médian de survenue de thrombose était de 15 jours (extrêmes : 1 ; 47 jours). Six thromboses sont survenues moins de 8 jours après et 8 plus de 15 jours après la pose du KTECC.

Le matériel utilisé était le même qu'avant la période d'étude et pendant toute la durée d'étude. Il s'agissait de KTECC en silicone, simple lumière, de petite taille : trois de marque Vygon étaient des 24 G et 88 de marque BD style étaient des 26 G.

Une proportion plus importante de KTECC a été posée au membre inférieur chez les cas que chez les témoins (25% vs 13,2%), sans retentissement significatif sur la survenue de thrombose. Le nombre médian de ponctions par pose de KTECC était de 2 (extrêmes : 1 ; 5 ponctions) chez les cas et 1 (extrêmes : 1 ; 5 ponctions) chez les témoins ; cette différence n'était pas significative (Tableau 4).

L'extrémité distale du KTECC n'était pas centrale dans 68,7% des cas chez les nouveau-nés ayant présenté une thrombose et dans 27,9% des cas chez les témoins. Le risque de thrombose était significativement plus élevé si le cathéter n'était pas en position centrale ($p=0,003$) (Tableau 4).

Enfin, la durée moyenne du KTECC avait tendance à être plus longue chez les cas que chez les témoins ($16,1 \pm 9,1$ jours vs $12,6 \pm 6,7$ jours ; $p= 0,082$) (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques des KTECC et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples).

	Total		Cas		Témoins		OR	IC 95%	p*
	N**	% ou moy. ± ET ou méd [IIQ]	N**	% ou moy. ± ET ou méd [IIQ]	N**	% ou moy. ± ET ou méd [IIQ]			
Nombre total de KTECC (% en ligne)	84		16	19	68	81			
Nombre de KTECC par patient	63	1 [1 ; 2]	14	1,5 [1 ; 2]	49	1 [1 ; 2]			
1	41	65,1	7	50	34	69,4	Ref.		
2	18	28,6	7	50	11	22,4	2,78	[0,76 ; 10,21]	0,123 ^{RLS}
3	4	6,3	0	0	4	8,2			
Total	63	100	14	100	49	100			
2 KTECC ou plus avant thrombose ou 3 mois							2,31	[0,62 ; 8,68]	0,214
Nombre de ponction	80	1 [1 ; 2]	15	2 [1 ; 2]	65	1 [1 ; 2]			0,174 ^{MW}
Point de ponction									
Membre supérieur	71	84,5	12	75	59	86,8			0,260
Membre inférieur	13	15,5	4	25	9	13,2			
Total	84	100,0	16	100,0	68	100,0			
MSD	48	57,1	9	56,3	39	57,4			0,524*
MSG	23	27,4	3	18,8	20	29,4			
MID	9	10,7	3	18,8	6	8,8			
MIG	4	4,8	1	6,3	3	4,4			
Total	84	100	16	100	68	100			
Manipulateur									
Senior	77	91,7	15	93,8	62	91,2			1*
Interne	7	8,3	1	6,3	6	8,8			
Total	84	100	16	100	68	100			
Durée du KTECC (jours)	84	13,2 ± 7,3	16	16,1 ± 9,1	68	12,6 ± 6,7			0,082 ^S
Position centrale de l'extrémité du KTECC									
Non	30	35,7	11	68,7	19	27,9			0,003*
Oui	54	64,3	5	31,3	49	72,1			
Total	84	100	16	100	68	100			
Au moins un KTECC non central									
Non	39	61,9	5	35,7	34	69,4	Ref.		
Oui	24	38,1	9	64,3	15	30,6	6,21	[1,25 ; 31]	0,026 ^{RLS}
Total	63	100	14	100	49	100			

** : correspond au nombre de KTECC pour lesquels l'information pour le critère recherché a été obtenue

MSD: membre supérieur droit; MSG: membre supérieur gauche; MID: membre inférieur droit; MIG: membre inférieur gauche

Moy. ± ET: Moyenne ± Ecart-Type

Méd [IIQ]: médiane et intervalle interquartile

% en colonne

OR: Odds Ratio ; IC 95%: Intervalle de Confiance à 95%

^{RLS}Regressions logistiques simples

*Test de Fisher

^{MW} Test de Mann-Whitney

^STest de Student

4.3.4 Comorbidités ou pathologies intercurrentes des nouveau-nés de l'étude

Il n'y avait aucune association significative entre le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), la perte de poids maximale (reflet d'une éventuelle déshydratation), les pathologies cardiaques, métaboliques, neurologiques, digestives ou les interventions chirurgicales et la survenue de thrombose sur KTECC (Tableau 5).

Une pathologie infectieuse (définie par une élévation significative de la CRP et/ou un germe pathogène sur un prélèvement bactériologique et/ou des signes cliniques généraux compatibles) a été retrouvée chez 78,6% des cas avant la survenue de thrombose et chez 50% des témoins. En analyse bivariée, un antécédent infectieux avait tendance à être associé à un risque accru de thrombose ($p = 0,076$) (Tableau 5).

Parmi les 43 pathologies infectieuses recensées sur la population d'étude, 7 étaient des IMF, 5 étaient survenues dans un contexte d'entéropathie (dont 3 entérocolites), 4 étaient des pneumopathies infectieuses. Pour la majorité d'entre elles, aucun point d'appel évident n'a été relevé (Tableau 6). La CRP médiane était de 35 mg/L.

Chez les cas, le délai médian avant le diagnostic de thrombose était de 10 jours (extrêmes : 1 ; 27 jours).

En s'appuyant sur la définition de septicémie associée au KT proposée par Thornburg et al. (une hémoculture positive dans les 24h suivant la pose d'un KTECC ou dans les 72h suivant son retrait), aucun des cas n'a présenté de septicémie associée au KT alors que 3 des témoins en ont présenté une. Chez 2 de ces témoins la culture du KTECC était positive avec respectivement un *Staphylocoque coagulase négative* (SCN) et un *Staphylococcus heamoliticus*. Le 3ème témoin avait une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* dans les délais définis par Thornburg et al. et le KTVO était positif à *Staphylococcus aureus* également. En s'appuyant sur les mêmes délais, une infection associée au KT était suspectée chez 4 des cas et 2 des témoins. Pour 3 des cas, une diffusion du KTECC était survenue dans les 48h précédant une altération de l'état général et une élévation de la CRP à plus de 40. Pour le 4ème, une thrombophlébite septique était suspectée devant un sepsis non contrôlé et des signes cliniques de thrombose sans autre point d'appel infectieux. Pour aucun, la culture du KTECC n'est revenue positive (Tableau 6).

Tableau 5 : Comorbidités, pathologies intercurrentes et association avec la survenue de thrombose (régressions logistiques conditionnelles simples)

	Total		Cas		Témoins		OR	IC 95%	p
	N	% ou moy. ± ET ou méd [IIQ]	N	% ou moy. ± ET ou méd [IIQ]	N	% ou moy. ± ET ou méd [IIQ]			
PAG									
Non	37	58,7	8	57,1	29	59,2	Ref.		
Oui	26	41,3	6	42,9	20	41,8	1,0	[0,17 ; 5,98]	1,000
Détail									
<25e p	10	15,9	5	35,7	5	10,2			
<10e p	12	19	1	7,1	11	22,4			
<3e p	14	22,2	5	35,7	9	18,4			
Ventilation assistée									
Non	20	31,7	4	28,6	16	32,7	Ref.		
Oui	43	68,3	10	71,4	33	67,3	1,1	[0,27 ; 4,4]	0,897
Perte de poids maximale									
Aucune	11	18	3	21,4	8	17	Ref.		
< 10% poids	32	52,4	8	57,1	24	51	1	[0,2 ; 5,07]	0,998
> 10% poids corps	18	29,5	3	21,4	15	31,9	0,52	[0,06 ; 4,23]	0,54
Complications métaboliques									
Non	20	32,3	5	35,7	15	31,3	Ref.		
Oui	42	67,7	9	64,3	33	68,8	0,85	[0,24 ; 2,98]	0,796
Cardiopathie									
Non	54	87,1	12	85,7	42	87,5	Ref.		
CA persistant	4	6,5	1	7,1	3	6,3	1,34	[0,11 ; 16,74]	0,818
CIA	4	6,5	1	7,1	3	6,3	1,23	[0,12 ; 12,77]	0,865
Entéropathie									
Non	50	79,4	12	85,7	38	77,6	Ref.		
Oui	13	20,6	2	14,3	11	22,4	0,49	[0,09 ; 2,54]	0,396
Intervention chirurgicale									
Non	53	86,9	12	85,7	41	87,2	Ref.		
Oui	8	13,1	2	14,3	6	12,8	1	[0,16 ; 6,15]	1
Détail									
Hernie ing.uinale	2	25	1	50	1	16,7			
Entérocolite	3	37,5	1	50	2	33,3			
Canal artériel	3	37,5	0	0	3	50			
Pathologie neurologique									
Non	44	71	11	78,6	33	68,8	Ref.		
Oui	18	29	3	21,4	15	31,3	0,62	[0,16 ; 2,35]	0,481
Détail									
EAI	2	11,1	1	33,3	1	6,7			
DV	5	27,8	2	66,7	3	20			
HIV	9	50	0	0	9	60			
LMPV	2	11,1	0	0	2	13,3			
Pathologie infec précédent la thrombose									
Non	27	43,5	3	21,4	24	50	Ref.		
Oui	35	56,5	11	78,6	24	50	3,65	[0,87 ; 15,24]	0,076

Moy. ± ET: Moyenne ± Ecart-Type

Méd [IIQ]: médiane et intervalle interquartile

OR: Odds Ratio ; IC 95%: Intervalle de Confiance à 95%

Tableau 6 : Caractéristiques des infections (en nombre d'infection)

	Total		Cas		Témoins		p*
	N	%	N	%	N	%	
Nombre d'infections	43		17	39,5	26	60,5	
Bactéries							
<i>Escherichia coli</i>	5	27,8	0	0,0	5	38,5	0,510
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	27,8	2	40,0	3	23,1	
SCN	4	22,2	2	40,0	2	15,4	
<i>Staphylococcus heamolyticus</i>	2	11,1	1	20,0	1	7,7	
<i>Enterocoque</i>	1	5,6	0	0,0	1	7,7	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5,6	0	0,0	1	7,7	
Total	18	100,0	5	100,0	13	100,0	
Contexte							
IMF	7	16,3	2	11,7	5	19,3	0,651
Entéropathie	5	11,6	2	11,7	3	11,5	
Pneumopathie	4	9,3	1	5,9	3	11,5	
Septicémie associée au KT	3	7,0	0	0	3	11,5	
Suspicion septicémie associée au KT (HC-)	6	14,0	4	23,6	2	7,8	
Septicémie ayant nécessité retrait du KTECC	2	4,6	1	5,9	1	3,8	
Autre	16	37,2	7	41,2	9	34,6	
Total	43	100,0	17	100,0	26	100,0	

% en colonne

*Test exact de Fisher

Recherche d'une thrombophilie chez les cas :

Un des patients de notre cohorte de cas a bénéficié (hors HE) d'un bilan de thrombophilie après plusieurs mois, qui a retrouvé une mutation du facteur V de Leiden à l'état hétérozygote. Ce patient n'avait eu aucune autre complication thrombotique. Pour les autres patients, aucun bilan spécifique de thrombophilie n'a été réalisé.

4.3.5 Substances infusées sur le KTECC

En analyse bivariée, aucune des principales substances infusées sur le KTECC (antibiotiques, triflucan, dopram, albumine, BiNa, transfusion, nutrition parentérale) n'était significativement associée à la survenue de thrombose (Annexe 4).

4.4 Diagnostic des thromboses sur KTECC

L'âge médian au diagnostic de thrombose sur KTECC était de 23,5 jours (extrêmes : 7 ; 63 jours).

Les thromboses sont apparues dans un territoire où un KTECC avait été posé ou était encore en place. Chez 11 nouveau-nés sur 14, le diagnostic a été fait alors que le KTECC était toujours en place. Chez les 3 autres patients, le diagnostic a été fait respectivement 3, 5 et 10 jours après le retrait du KTECC. Pour deux d'entre eux, le motif de retrait du KTECC était une diffusion. Pour le dernier, le KTECC a été retiré en fin de traitement.

4.4.1 Présentation clinique

Sur les 14 nouveau-nés avec thrombose, un seul était asymptomatique. Le diagnostic a été fait à l'occasion d'une échographie cardiaque pour l'évaluation d'une cardiopathie.

Parmi les 13 nouveau-nés symptomatiques, tous ont présenté un œdème du membre concerné par la thrombose, extensif dans près de la moitié des cas (Tableau 7).

Sur 7 nouveau-nés ayant présenté un comblement du creux axillaire, une obstruction de la veine sous-clavière était retrouvée dans 6 cas et une obstruction de la veine axillaire dans 1 cas. Chez 3 nouveau-nés avec une thrombose sous-clavière, un comblement axillaire n'a pas été relevé.

Sur 5 nouveau-nés ayant présenté un œdème de la partie haute de l'épaule, de la partie basse du cou ou un œdème en pèlerine, 3 avaient une atteinte du tronc veineux innominé, et les 2 autres avaient une thrombose à la fois sous-clavière et jugulaire (pouvant faire suspecter une atteinte du TVI). Chez un nouveau-né avec une thrombose seulement partielle du TVI, l'œdème était limité au membre.

Une circulation veineuse collatérale était présente chez 4 nouveau-nés. Ces 4 nouveau-nés avaient un thrombus totalement occlusif.

Quatre ont présenté une induration sur le trajet du cathéter et 3 une coloration globalement anormale du membre concerné par la thrombose (Tableau 7).

Enfin, des dysfonctionnements du KTECC ont été retrouvés dans 62% des cas de thrombose, et même chez l'enfant qui était asymptomatique.

Tableau 7 : Signes cliniques

Symptômes	N (%)	
Total	14 (100%)	
Asymptomatique	1 (7%)	
Symptomatique	13 (93%)	
Malaises inhabituels		5 (38%)
Température		1 (8%)
Prise de poids rapide / œdème généralisé		10 (77%)
Induration		4 (31%)
Circulation veineuse collatérale		4 (31%)
Membre mal coloré		3 (23%)
Œdème du membre avec thrombose		13 (100%)
Extensif		7 (54%)
Comblement du creux axillaire		7 (54%)
Comblement sus claviculaire		5 (38%)
En pèlerine ou des 2 membres inférieurs		3 (23%)
Dysfonctionnement voie	8 (62%)	
Contre-pression	5 (38%)	
Diffusion	3 (23%)	

4.4.2 Présentation échographique

Dans notre étude, le diagnostic de thrombose a été confirmé par l'échographie Doppler veineuse.

Les 14 nouveau-nés ont rapidement bénéficié de cette échographie Doppler après l'apparition d'une symptomatologie évocatrice de thrombose (ou du diagnostic échocardiographique fortuit dans un des cas).

Onze thromboses (79%) se situaient au membre supérieur et 3 (21%) au membre inférieur. Chez deux patients (14%), le thrombus s'étendait jusque dans l'OD (Tableau 8).

Le thrombus était totalement occlusif dans 86% des cas, calcifié dans 43% des cas, pariétalisé dans 14% des cas. Aucun réseau de suppléance n'a été retrouvé à l'échographie initiale, alors que 4 patients sur 14 présentaient une circulation veineuse collatérale cliniquement visible (Tableau 8).

Tableau 8 : Caractéristiques échographiques des thromboses sur KTECC

Caractéristiques	N (%)
Total	14 (100%)
Localisation	
OD	2 (14%)
Membre supérieur	11 (79%)
VCS	2 (14%)
TVI	5 (36%)
V. sous-clavière	9 (64%)
V. jugulaire	5 (36%)
V. axillaire, céphalique	5 (36%)
Membre inférieur	3 (21%)
VCI	3 (21%)
V. fémorale, iliaque	3 (21%)
Nombre de veines thrombosées	
1	3 (21%)
2	5 (36%)
3	3 (21%)
4	1 (7%)
5	2 (14%)
Occlusion	
Partielle	2 (14%)
Totale	12 (86%)
Calcification	6 (43%)
Pariétalisation	2 (14%)
Réseau de suppléance	0 (0%)

OD : oreillette droite ; TVI : tronc veineux innominé, VCS : veine cave supérieure ; VCI : veine cave inférieure

4.4.3 Présentation biologique

Au moment du diagnostic, 2 nouveau-nés ont présenté une chute de leur taux de plaquette de 11% avec un taux supérieur à 150 000/mm³ et un a présenté une chute de 31%, avec un taux à 127 000/mm³.

Le taux d'hématocrite était normal chez les patients pour lesquels un dosage avait été réalisé de façon concomitante au diagnostic (entre 25% et 42,7%).

Une élévation ou ré ascension de la CRP, en dehors de tout contexte infectieux ou en contexte de sepsis contrôlé, a été retrouvée chez 7 nouveau-nés (50%). La valeur médiane de la CRP était alors de 17,5 mg/L (extrêmes : 9 ; 51 mg/L). Le délai médian avant le diagnostic de thrombose était de 3 jours (extrêmes : 1 ; 4 jours).

4.5 Prise en charge thérapeutique et évolution à court terme

Tous les KTECC ont été retirés avant l'instauration d'un traitement anticoagulant. Chez 11 patients, la thrombose était la cause du retrait du KTECC et chez 3 patients le KTECC n'était déjà plus en place. Aucune complication à type d'embolie paradoxale n'est survenue.

Les 14 nouveau-nés de notre étude ont été traités par une héparine de bas poids moléculaire. Huit nouveau-nés ont été traités par enoxaparine, 2 par tinzaparine et 4 par les deux. Les posologies initiales médianes étaient de 200 UI/kg/12h pour l'enoxaparine et 208 UI/kg/24 h pour la tinzaparine (Tableaux 10 et 11). La pratique était de diluer l'HBPM pour que 1 ml contienne 1000 UI.

L'ensemble des dosages de l'activité anti-Xa a été effectué 4h après une injection. Le premier dosage a presque toujours été réalisé après la 3ème injection. Les suivants ont été réalisés dans des délais différents pour chaque nouveau-né traité.

Sept nouveau-nés (50%) ont atteint une activité anti-Xa supérieure à 0,5 (au moins une fois) dans un délai moyen de $15,3 \pm 5,6$ jours. Six étaient traités par enoxaparine avec une dose médiane de 218 UI/kg/12 h et un par tinzaparine avec une dose médiane de 208 UI/kg/24h (Tableau 14).

La posologie médiane d'entretien, définie par la dose moyenne après obtention d'une activité anti-Xa thérapeutique ou 1 semaine après le début du traitement, était de 195 UI/kg/12h pour l'enoxaparine et de 230 UI/kg/24h pour la tinzaparine. L'activité anti-Xa est restée > 0,5 chez deux des nouveau-nés traités par enoxaparine (Tableaux 10 et 11).

L'adaptation des doses d'HBPM a été faite selon deux modalités :

- en fonction du poids du nouveau-né : la dose totale était augmentée à distance d'un dosage de l'anti-Xa ;
- en fonction de l'anti-Xa : la dose totale ou la dose en UI/kg était augmentée (à une reprise diminuée) dans les 48 h suivant un dosage d'anti-Xa.

Le délai médian entre chaque adaptation était de 4 jours (extrêmes : 1 ; 30 jours) (Tableau 9). L'augmentation moyenne des doses d'enoxaparine était de 12,1% et celle de tinzaparine de 8,8%.

La durée moyenne du traitement était de $59 \pm 24,9$ jours (Tableau 14).

Tableau 9 : Adaptations des doses d'HBPM

Adaptations thérapeutiques	Total	Nb d'adaptations par enfant		
	N	Médian	Min	Max
Total	79	4	2	12
Au poids	27	1	0	6
A l'anti-Xa	42	3	1	6
Délai entre chaque adaptation (j)	-	4	1	30

Tableau 10 : Enoxaparine : doses initiale, thérapeutique et d'entretien.

Patients N = 12/14 (86%)			Dose initiale N = 12/12 (100%)		Première dose thérapeutique ** N = 6/12 (50%)					Anti Xa maintenu dans objectifs n= 2/12 (17%)	Dose d'entretien moyenne			Dose maximale	Durée du traitement (j)
N°	AG (SA)	PN (g)	UI/kg	UI	UI/kg	UI	Anti Xa	Délai (j)	Nombre adaptation		UI/kg	UI	Nombre adaptation	UI/kg	
1 *	29,71	1040	200	250	250	320	0,72	8	3	oui	195	315	3	-	-
2	33,28	900	200	260	205	330	0,52	17	2	non	180	330	0	220	37
3	30,71	1100	200	410	200	600	0,51	20	3	oui	200	700	3	220	71
5	31,71	1095	200	360	-	-	-	-	-	-	195	465	3	210	23
6	27,00	1035	190	230	-	-	-	-	-	-	180	280	4	190	28
7 *	29,28	950	200	310	-	-	-	-	-	-	200	370	4	-	91
9	28,71	705	200	290	-	-	-	-	-	-	200	350	4	220	50
10	29,71	1300	200	300	220	370	0,59	9	2	non	175	395	1	220	34
11	27,71	1090	200	270	220	360	0,57	13	2	non	185	415	1	220	55
12	27,86	1090	180	250	-	-	-	-	-	-	180	400	6	210	92
13 *	30,28	1170	170	275	215	535	0,62	23	6	non	210	595	2	230	41
14	30,28	860	165	280	-	-	-	-	-	-	220	455	4	220	16
Min	27,00	705	165	230	200	320	0,51	8,0	2,0		175	280	0,0	190	16
25e	28,07	913	183	253	204	328	0,52	8,8	2,0		180	335	1,3	210	28
Méd	29,71	1065	200	278	218	365	0,58	15,0	2,5		195	398	3,0	220	41
75e	30,60	1099	200	308	228	551	0,65	20,8	3,8		200	463	4,0	220	71
Max	33,28	1300	200	410	250	600	0,72	23,0	6,0		220	700	6,0	230	92

* données manquantes ou suivi hors HE

** la dose thérapeutique correspond à une activité anti-Xa entre 0,5 et 1

Tableau 11 : Tinzaparine : doses initiale, thérapeutique et d'entretien

Patients N = 6 (43%)			Dose initiale N = 6 (100%)		Première dose thérapeutique** N = 1 (17 %)					Anti Xa maintenu dans objectifs n= 0 (0%)	Dose d'entretien moyenne			Dose maximale	Durée du traitement (j)
N°	AG (SA)	PN (g)	UI/kg	UI	UI/kg	UI	Anti Xa	Délai (j)	Nombre adaptation		UI/kg	UI	Nombre adaptation	UI/kg	
3	30,71	1100	200	340	-	-	-	-	-	-	230	430	4	260	11
4	27,00	940	220	350	-	-	-	-	-	-	215	435	3	250	73
5	31,71	1095	200	250	230	400	0,5	17	5	non	190	410	7	230	52
8	30,43	840	200	230	-	-	-	-	-	-	260	420	12	280	68
10	29,71	1300	215	600	-	-	-	-	-	-	-	-	1	245	10
13 *	30,28	1170	250	785	-	-	-	-	-	-	250	840	1	-	-
Min	27,00	840	200	230							190	410	1,0	230	10,0
25e	29,03	915	200	245							203	415	1,0	238	10,5
Méd	30,36	1098	208	345							230	430	3,5	250	52,0
75e	30,96	1203	228	646							255	638	8,3	270	70,5
Max	31,71	1300	250	785							260	840	12,0	280	73,0

* données manquantes ou suivi hors HE

** la dose thérapeutique correspond à une activité anti-Xa entre 0,5 et 1

Concernant l'évolution clinique et échographique sous traitement anticoagulant :

Aucun décès attribuable aux thromboses n'a été relevé. Les données recueillies n'ont pas permis de décrire l'évolution de chacun des signes cliniques présents au diagnostic.

Le suivi des thromboses a été échographique. Les nouveau-nés avec thrombose ont bénéficié d'un nombre médian de 3 échographies de suivi (extrêmes : 1 ; 5).

Une reperméabilisation du vaisseau est survenue chez 9 nouveau-nés sur 14 (64%). Elle était complète chez 4 nouveau-nés et partielle chez 5. Le délai de reperméabilisation a été de moins de 2 semaines pour 1 des nouveau-nés (reperméabilisation partielle) ; de 2 à 6 semaines pour 4 nouveau-nés (dont 2 n'avaient pas eu de contrôle échographique précédent et 1 avait une reperméabilisation partielle à 1 semaine qui s'est complétée à 5 semaines) ; de 6 semaines à 3 mois pour 3 nouveau-nés (dont 2 avaient bénéficié d'une échographie de contrôle respectivement à 1 et 2 semaines et 1 avait une reperméabilisation partielle à 3 semaines) ; de 3 à 6 mois pour 1 nouveau-né qui avait eu 3 échographies précédentes (Tableaux 12 et 14 ; Figure 2).

Pour les 2 nouveau-nés avec un thrombus partiellement occlusif au diagnostic, une stabilité du thrombus a été observée.

Pour les 12 autres nouveau-nés, le thrombus était totalement occlusif au diagnostic : 1 a eu une évolution stable, 2 ont présenté une extension du caillot et 9 ont eu une reperméabilisation.

Des calcifications du thrombus sont apparues secondairement chez 6 nouveau-nés, dans un délai médian de 13 jours (extrêmes : 8 ; 41 jours). L'évolution a été favorable avec une reperméabilisation partielle pour 2 nouveau-nés, stable pour 2 et marquée par une extension pour 2.

Un réseau de suppléance est apparu secondairement chez 5 nouveau-nés, dans un délai médian de 40 jours (extrêmes : 25 ; 55 jours). Tous ces nouveau-nés avaient un thrombus totalement occlusif au diagnostic. Pour trois, l'évolution a été favorable

avec une reperméabilisation partielle, pour 1, l'évolution a été stable et pour le dernier, le thrombus s'est étendu (Tableau 12).

L'évolution a été marquée par une extension chez 2 nouveau-nés, constatée à 13 et à 46 jours. Dans les 2 cas, le thrombus était totalement occlusif au diagnostic et des calcifications sont apparues avant ou au moment du diagnostic.

Tableau 12 : Suivi échographique et évolution

Echographies de suivi	N (%)	Délai (j) méd [IIQ]
Echographie 1	14 (100%)	13 [10,3 ; 21,5]
Echographie 2	13 (93%)	45 [40,0 ; 50,0]
Echographie 3	9 (64%)	77 [60,0 ; 83,0]
Echographie 4	4 (29%)	148 [126,3 ; 170,5]
Echographie 5	2 (14%)	288 [228,5 ; 347,5]
Calcifications initiales	6 (43%)	
Evolution vers reperméabilisation	5	
Totale	1	
Partielle	4	
Evolution vers stabilité	1	
Evolution vers extension	0	
Calcifications secondaires	6 (43%)	13 [11,5 ; 13]
Evolution vers reperméabilisation	2	
Totale	0	47 [34,8 ; 58,5]
Partielle	2	25 [17 ; 44]
Evolution vers stabilité	2	
Evolution vers extension	2	29,5 [21,3 ; 37,8]
Réseau de suppléance	5 (36%)	40 [40 ; 50]
Evolution vers reperméabilisation	9 (64%)	32 [12,8 ; 50,2]
Totale	4	
Partielle	5	
Evolution vers extension	2 (14%)	30 [21,3 ; 37,8]

Cinq sur 8 nouveau-nés (62,5%) traités par enoxaparine seule ont eu une reperméabilisation (complète pour 2 et partielle pour 3). Un nouveau-né sur 2 (50%) traité par tinzaparine seule a eu une reperméabilisation totale.

Enfin, nous avons eu l'impression que plus l'activité anti-Xa tendait vers l'objectif thérapeutique (> 0,5), plus le pourcentage de vaisseau reperméabilisé était important (Tableau 13).

Tableau 13 : Reperméabilisation et extension en fonction de l'activité anti-Xa.

	Total	Reperméabilisation		Non reperméabilisation		Extension		Non extension	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	14	9		5		2		12	
Activité anti Xa (% en ligne)									
> 0,1	14	9	64	5	36	2	14	12	86
> 0,15	13	8	62	5	38	2	15	11	85
> 0,35	11	8	73	3	27	0	0	11	100
> 0,5	7	6	86	1	17	0	0	7	100
Activité antiXa (% en ligne)									
< 0,1	0	-		-		-		-	
< 0,15	1	1	100	0	0	0	0	1	100
< 0,35	3	1	33	2	67	2	67	1	33
< 0,5	7	3	43	4	57	2	29	5	71

Tableau 14 : Traitement, efficacité biologique et échographique pour chaque patient

Patient N°	Traitement		Anti Xa **		Anti Xa maintenu dans objectifs	Anti Xa **						Nb adaptation			Echographies					
	Molécule	Durée totale (j)	Anti-Xa 0,5 à 1			Anti Xa < 0,15		Anti Xa 0,15 à 0,34		Anti Xa 0,35 à 0,49		Anti- Xa >1	Total	Au poids	A l'anti Xa	Occlusion initiale	Extension	Calcification	Reperméa- bilisation	Délai (j)
			N = 7	Délai (j)		N = 1	Délai (j)	N = 2	Délai (j)	N = 4	Délai (j)	N = 0								
1*	E	-	0,72	8	oui	-	-	-	-	-	-	-	5	1	4	totale	non	non	complète	55
2	E	37	0,52	17	non	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2	totale	non	d'emblée	partielle	12
3	T/E	82	0,51	20	oui	-	-	-	-	-	-	-	10	5	5	totale	non	d'emblée	partielle	25
4	T	73	-	-	-	-	-	-	-	0,37	7	-	3	1	2	partielle	non	d'emblée	non	-
5	T/E	75	0,5	17	non	-	-	-	-	-	-	-	9	5	3	totale	non	d'emblée	partielle	138
6	E	30	-	-	-	-	-	-	-	0,35	15	-	4	1	3	partielle	non	second.	non	-
7*	E	91	-	-	-	-	-	0,34	11	-	-	-	3	0	3	totale	oui	second.	non	-
8	T	68	-	-	-	-	-	-	-	0,39	47	-	12	6	6	totale	non	d'emblée	complète	69
9	E	50	-	-	-	-	-	0,34	20	-	-	-	4	2	2	totale	oui	second.	non	-
10	E/T	39	0,59	9	non	-	-	-	-	-	-	-	4	0	4	totale	non	second.	complète	39
11	E	55	0,57	13	non	-	-	-	-	-	-	-	3	1	2	totale	non	d'emblée	partielle	17
12	E	92	-	-	-	-	-	-	-	0,35	21	-	6	4	1	totale	non	second.	partielle	44
13*	E/T	-	0,62	23	non	-	-	-	-	-	-	-	10	5	5	totale	non	second.	non	-
14	E	16	-	-	-	0,14	1	-	-	-	-	-	4	1	3	totale	non	non	complète	22

* données manquantes pour ces patients

E: enoxaparine; T: tinzaparine

** La première valeur obtenue d'anti Xa dans la fourchette recherchée a été retenue

Concernant les effets indésirables du traitement :

Aucun surdosage biologique (activité anti-Xa >1) n'est survenu.

La surveillance des plaquettes était inconstante, mais tous les nouveau-nés ont bénéficié d'au moins un dosage de plaquettes après l'instauration du traitement. Il n'y a eu aucune thrombopénie.

Aucun saignement majeur, notamment intracérébral, secondaire à l'instauration du traitement n'est survenu.

L'existence de saignements mineurs ou d'effets indésirables non graves (hématomes des cuisses) a été difficile à analyser devant l'absence de données retrouvées dans les dossiers.

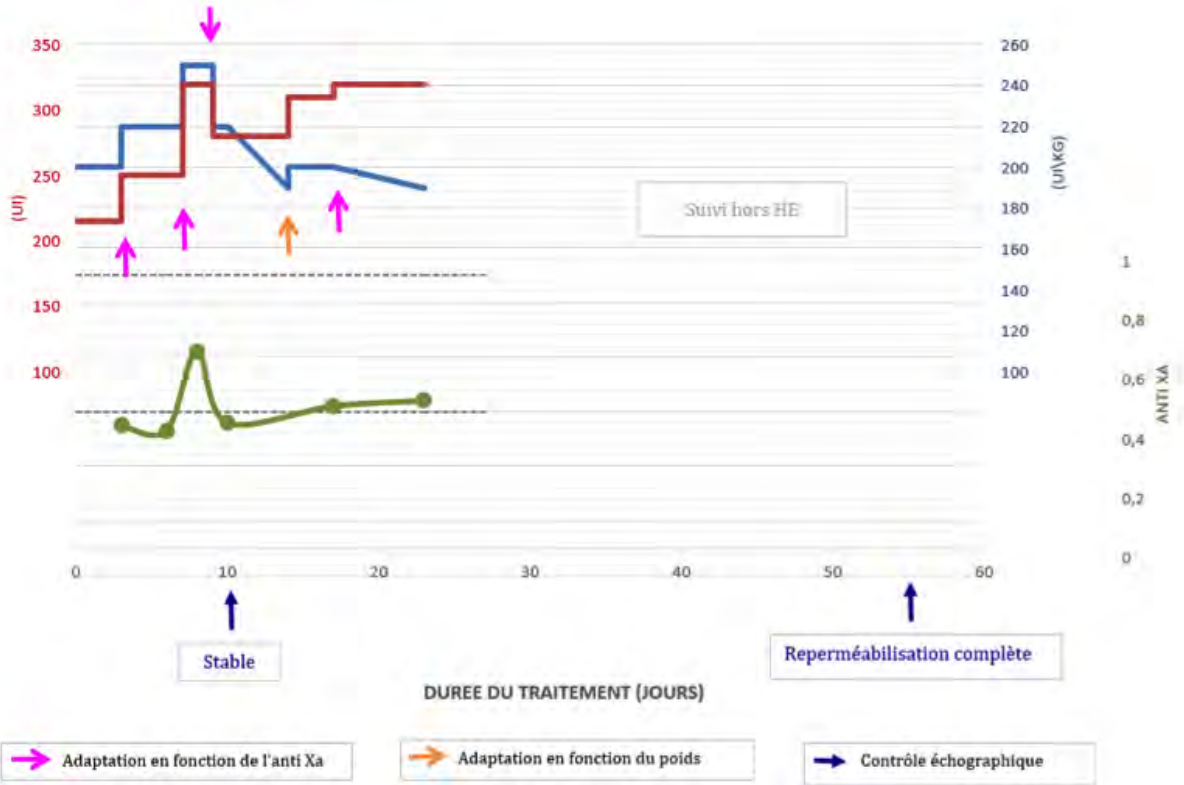


Figure 2 : Patient 1 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique

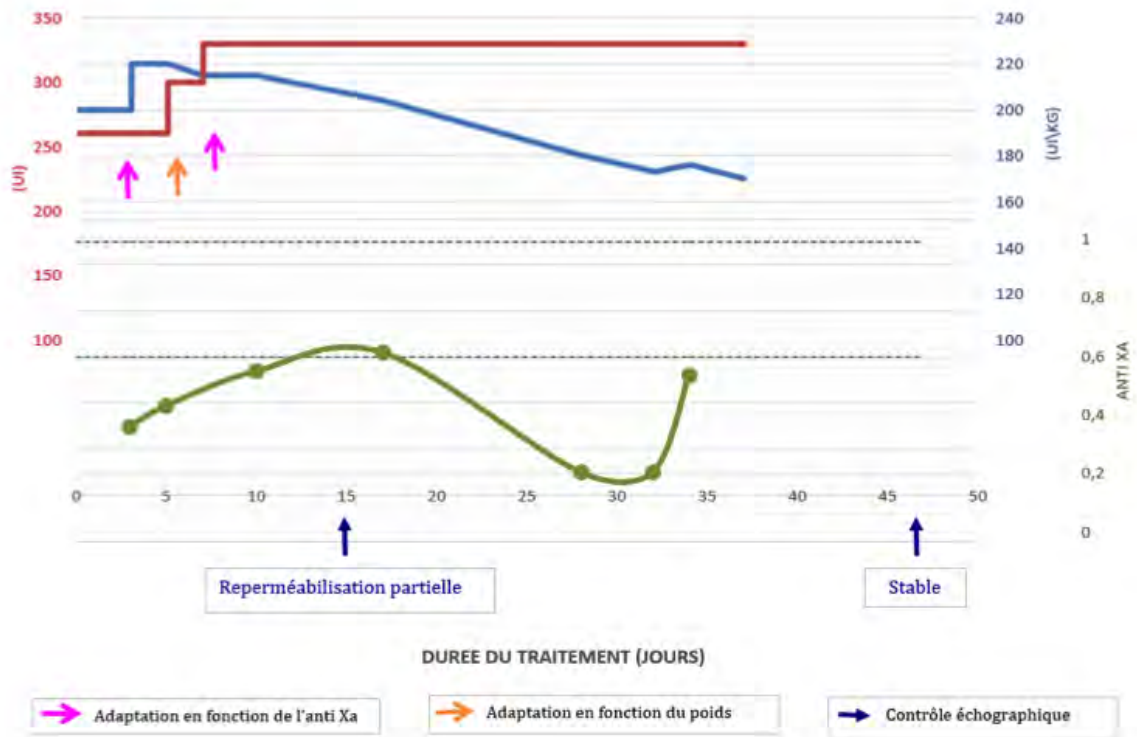
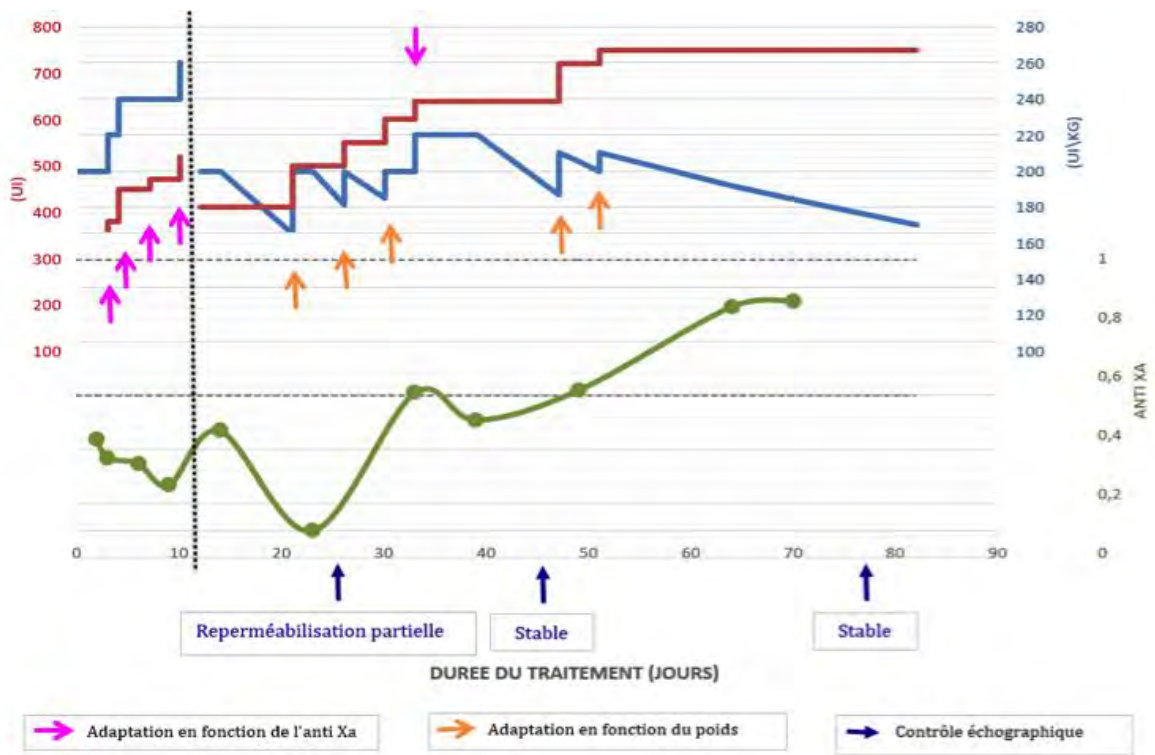
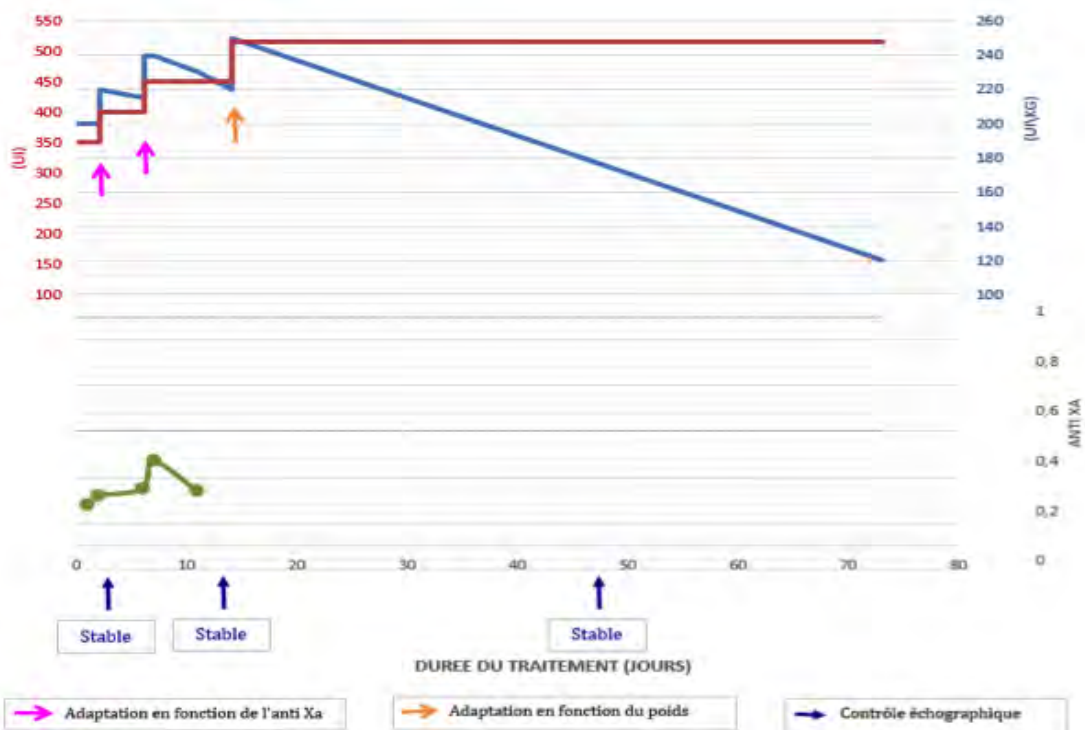


Figure 3 : Patient 2 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique



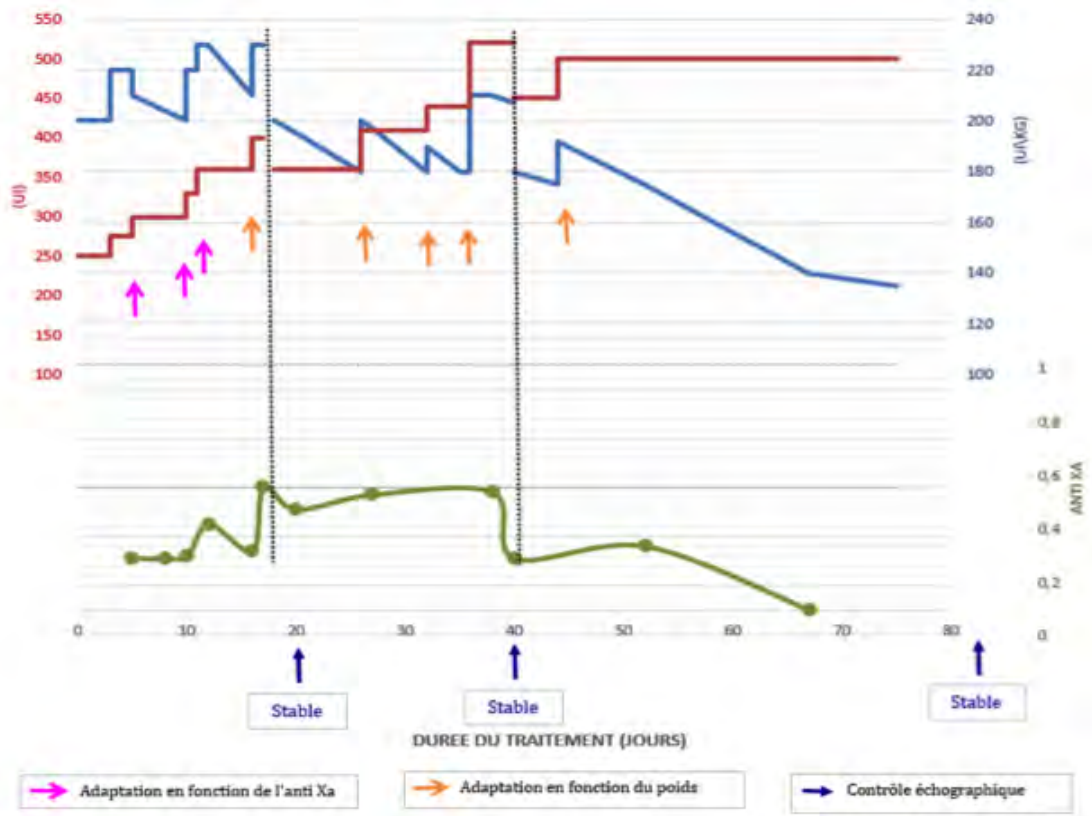
NB : Contrôle échographique à 138 jours : stable

Figure 4 : Patient 3 : Evolution du traitement par tinzaparine puis enoxaparine, des anti-Xa et échographique



NB : Contrôles échographiques à 6 puis 13 mois : stables

Figure 5 : Patient 4 : Evolution du traitement par tinzaparine, des anti-Xa et échographique



NB : Contrôle échographique à 4,5 mois : régression partielle ; puis à 6 mois : stable

Figure 6 : Patient 5 : Evolution du traitement par tinzaparine puis enoxaparine puis tinzaparine, des anti-Xa et échographique

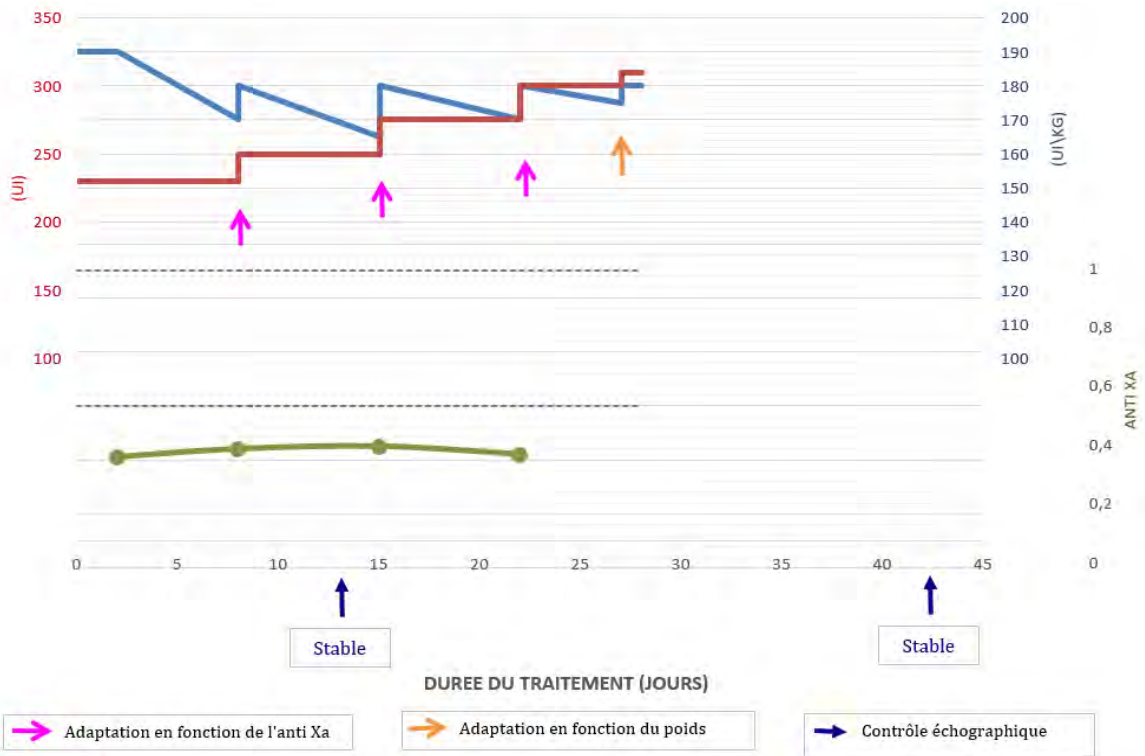


Figure 7: Patient 6 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique

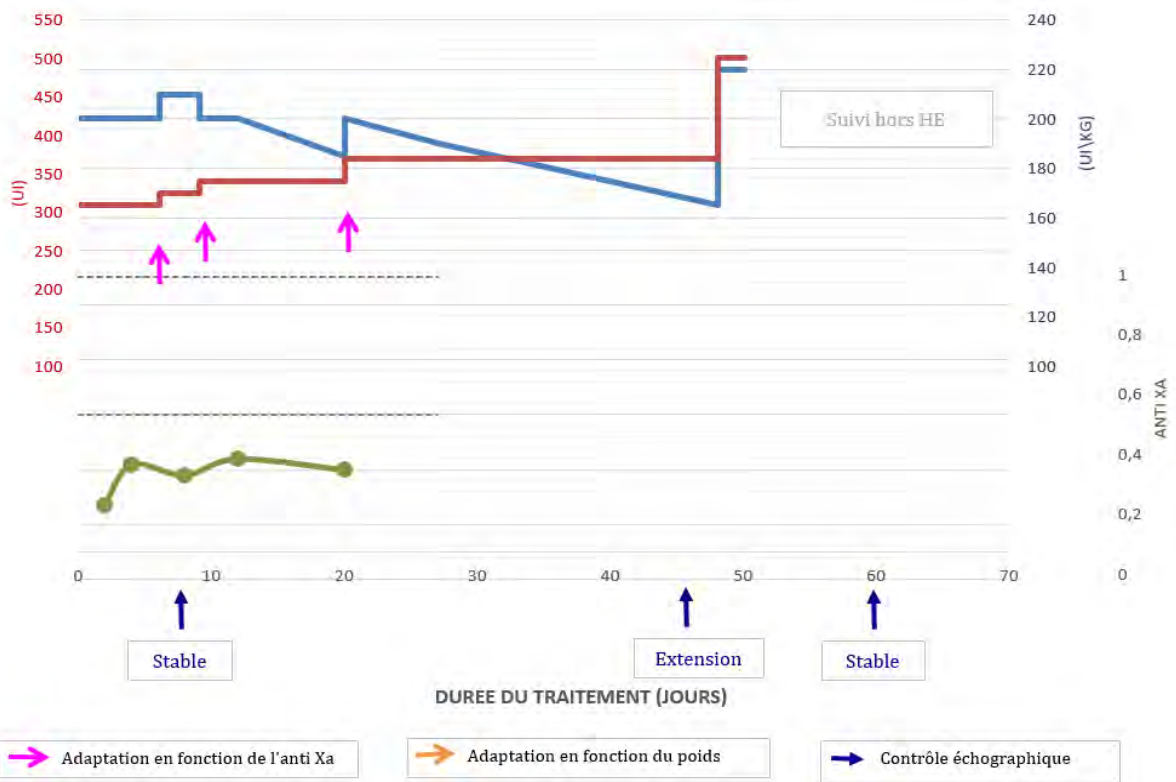


Figure 8 : Patient 7 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique

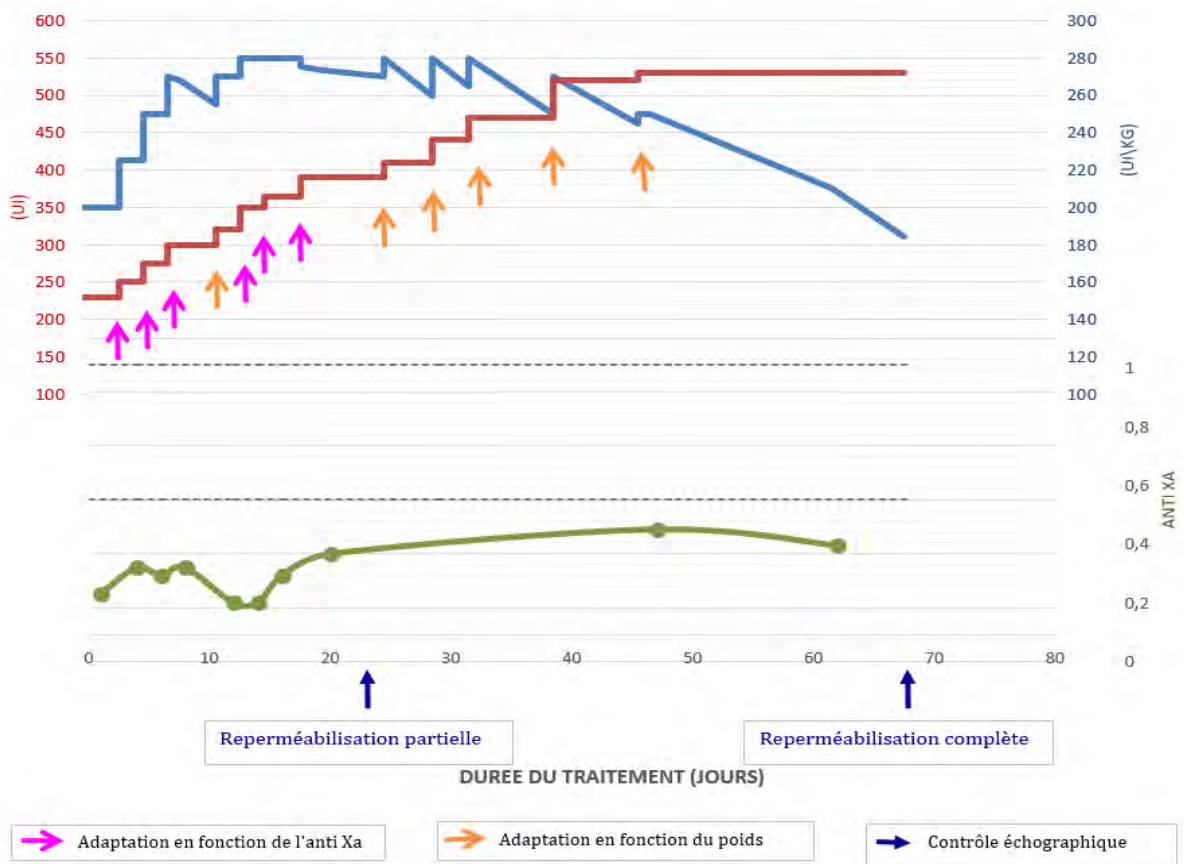


Figure 9 : Patient 8 : Evolution du traitement par tinzaparine, des anti-Xa et échographique



Figure 10 : Patient 9 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique

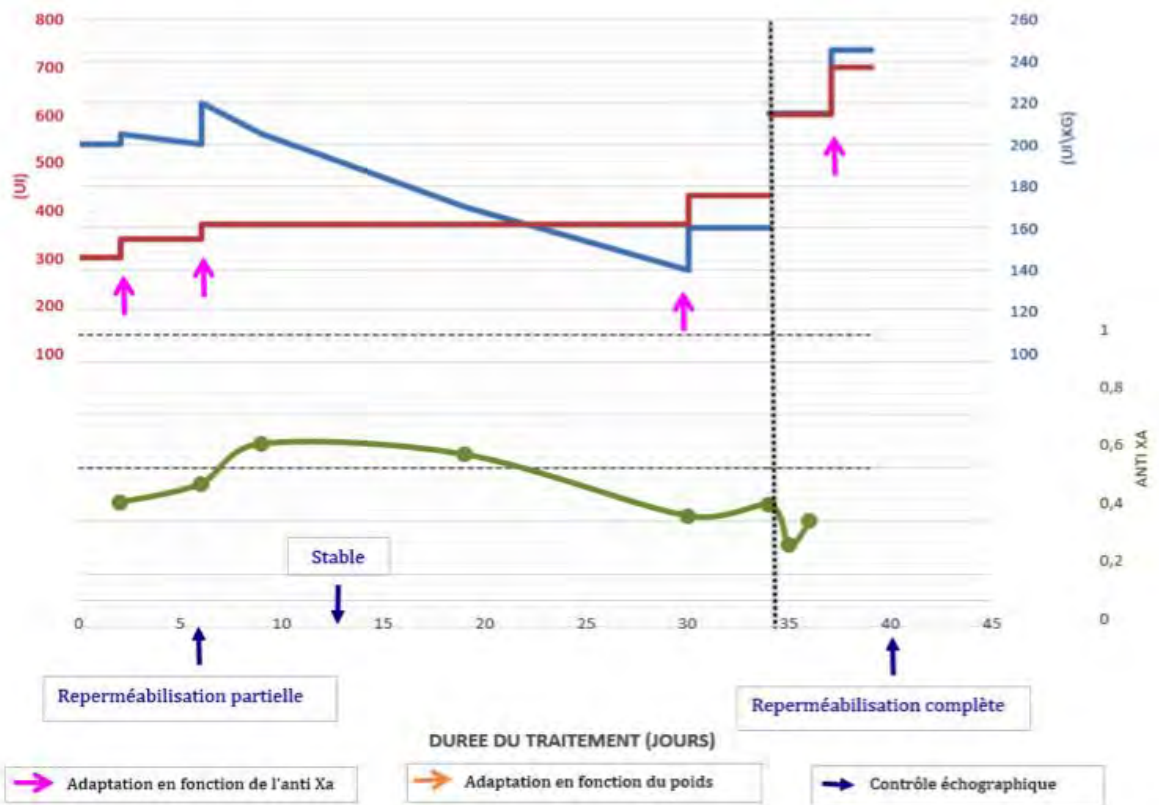


Figure 11 : Patient 10 : Evolution du traitement par enoxaparine puis tinzaparine, des anti-Xa et échographique

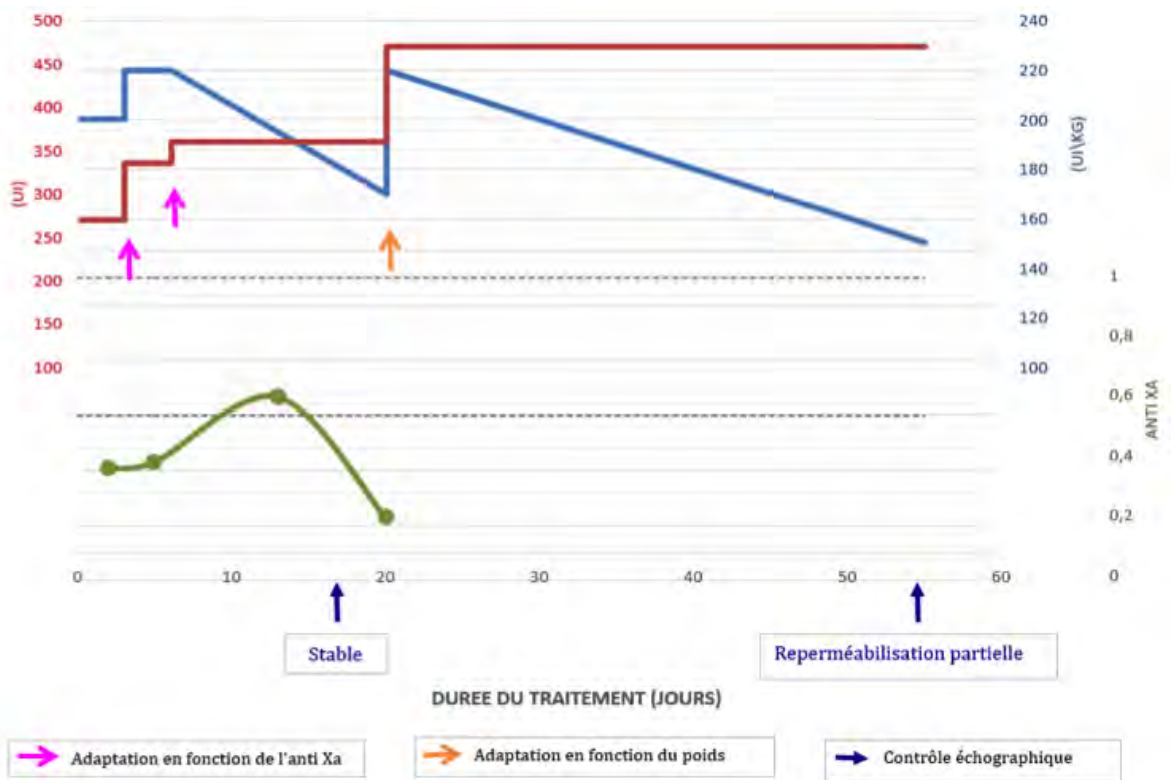


Figure 12 : Patient 11 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique

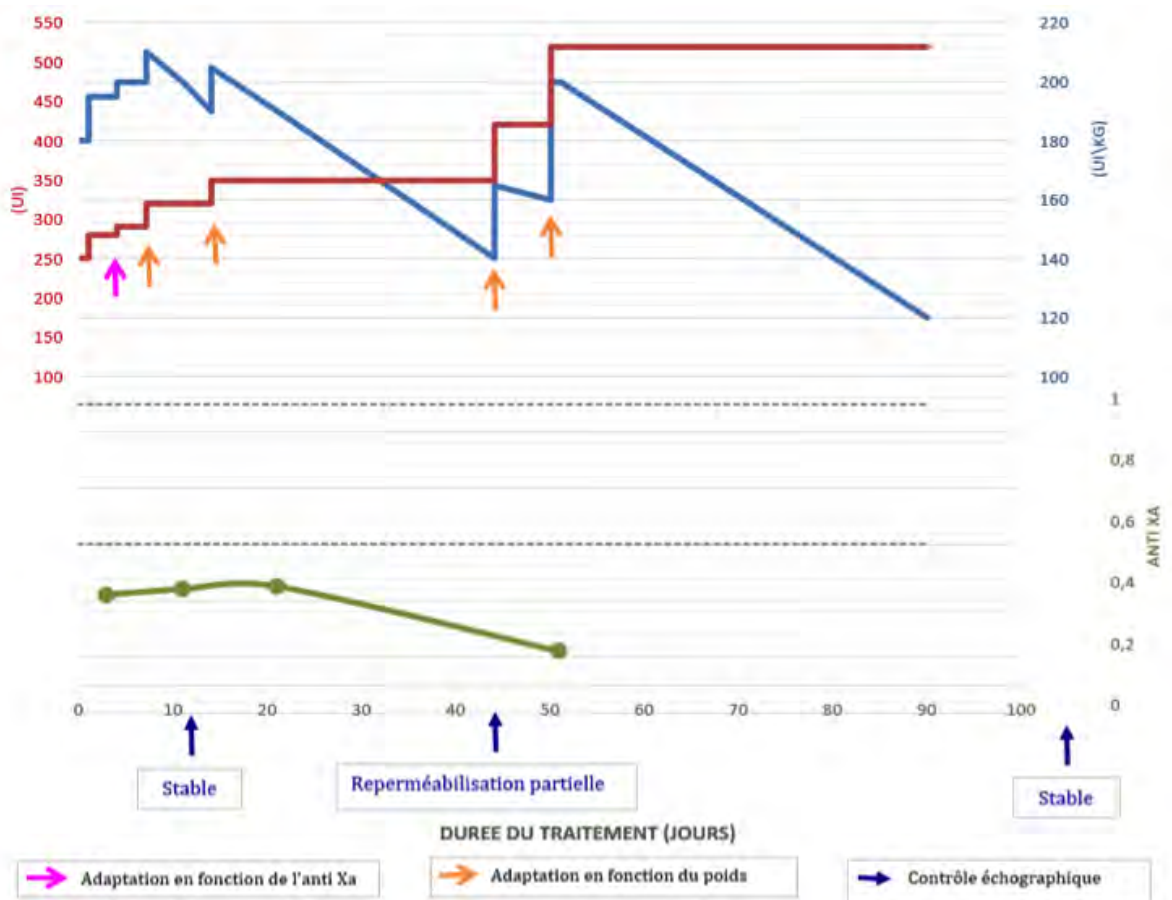


Figure 13 : Patient 12 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique

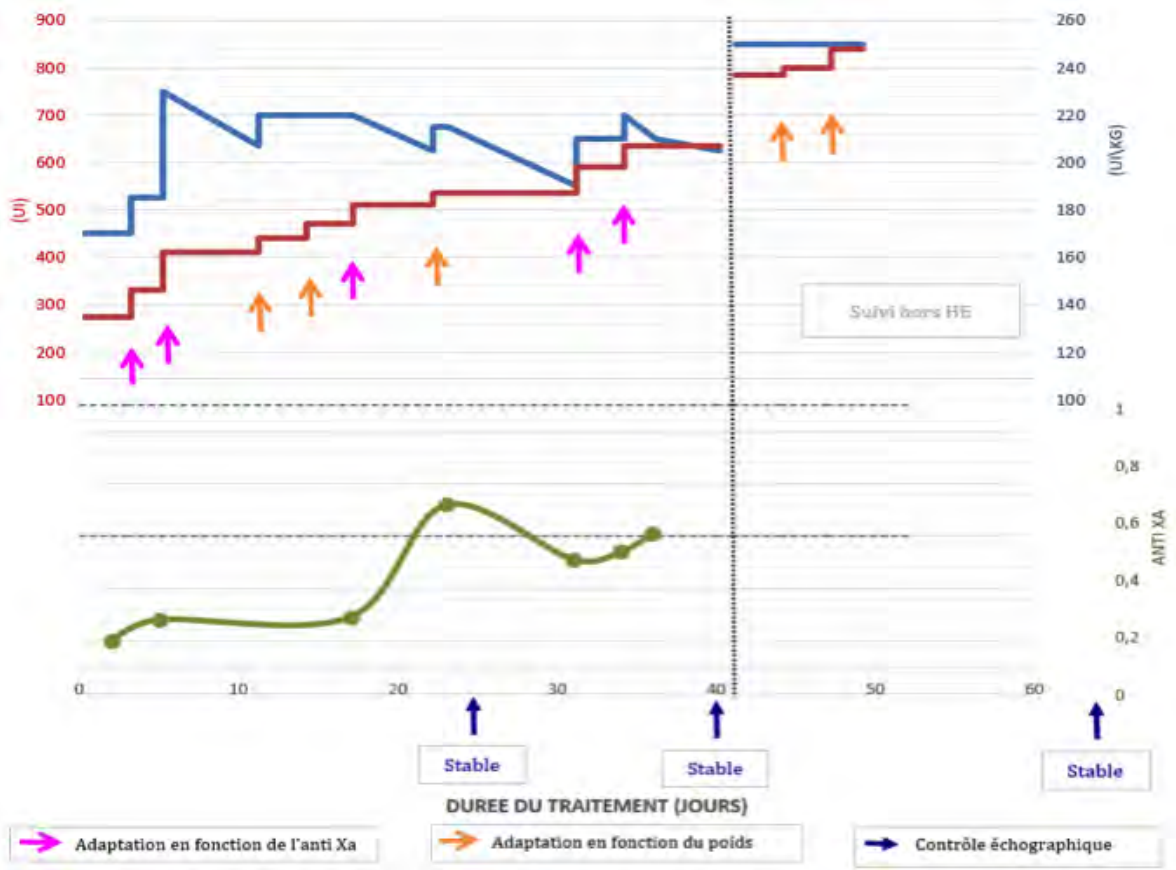


Figure 14 : Patient 13 : Evolution du traitement par enoxaparine puis tinzaparine, des anti-Xa et échographique

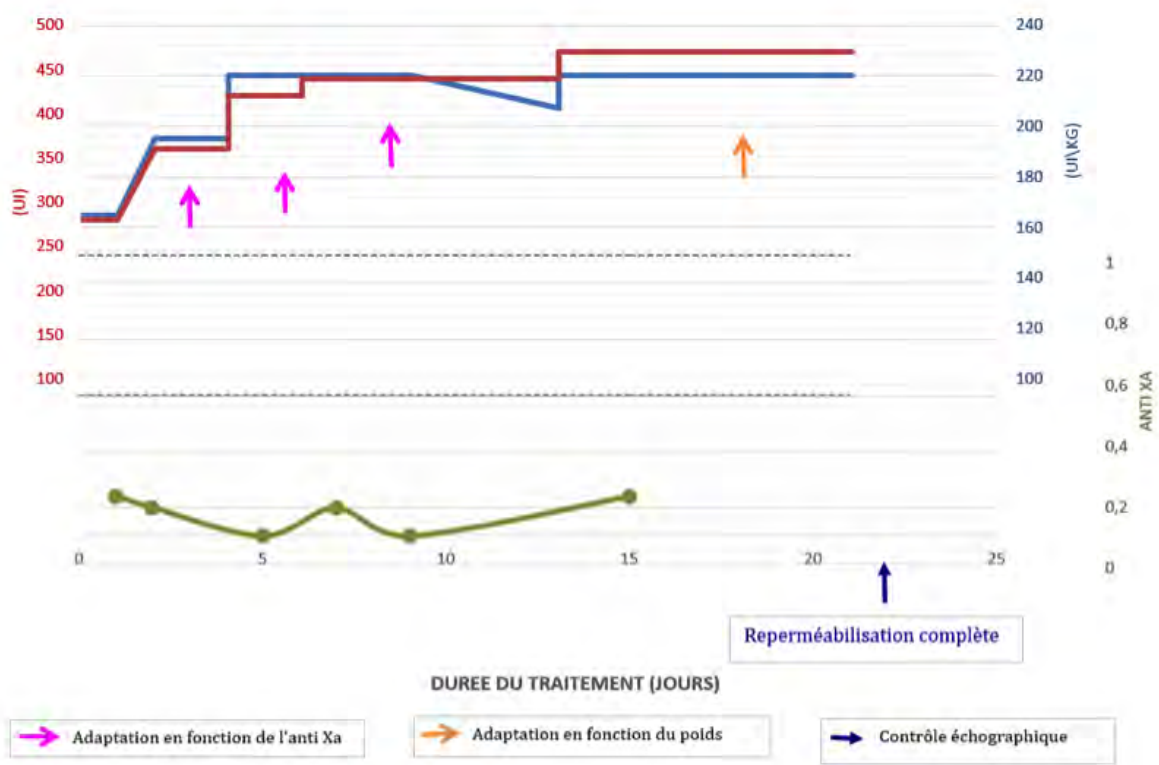


Figure 15 : Patient 14 : Evolution du traitement par enoxaparine, des anti-Xa et échographique

4.6 Evolution à long terme

Pour 12 des 14 nouveau-nés de notre étude, des informations relatives à l'évolution à plus long terme ont été recueillies.

Il n'y a pas eu de récurrence d'évènement thrombotique.

L'évaluation des symptômes du syndrome post-thrombotique (SPT) a été réalisée à partir d'un questionnaire soumis aux parents par téléphone pour 7 cas ou au cours d'une consultation systématique pour un autre motif pour 5 cas. Le délai moyen entre cette évaluation et le diagnostic de thrombose était de $2,3 \pm 0,5$ ans.

Au total, 5 enfants sur 12 (41%) ont présenté des symptômes évocateurs de SPT.

Ces symptômes étaient :

- une circulation collatérale veineuse chez 4 des 12 enfants (33%) ;
- un œdème du membre chez 2 des 12 enfants (17%) : discret et permanent dans un cas, intermittent dans l'autre.

Aucune impotence fonctionnelle n'a pu être attribuée de façon certaine aux thromboses : 3 enfants présentaient des difficultés motrices liées aux séquelles neurologiques de la prématurité, 2 étaient latéralisés à gauche alors qu'ils avaient eu une thrombose au membre supérieur droit.

Aucun des enfants ou des parents n'a exprimé de gêne (Tableau 15).

En proportion, il y a eu autant d'évolution vers un SPT pour des thromboses au membre supérieur que pour celles au membre inférieur : 21% (3/14) des thromboses étaient au membre inférieur et 20% (1/5) des SPT sont survenues suite à une thrombose du membre inférieur.

Enfin, aucune corrélation entre une reperméabilisation et l'apparition ultérieure de symptômes de SPT n'a pu être montrée. Parmi les 5 enfants avec SPT, on notait une reperméabilisation complète dans 1 cas, partielle dans 3 cas et aucune reperméabilisation dans 1 cas. A l'inverse, 3 enfants sans reperméabilisation étaient asymptomatiques.

Tableau 15 : Evolution clinique à long terme

Patient	Localisation thrombose	Absence de repermeabilisation à 3 mois	Extension	Suivi		SPT	Symptômes						Gêne	
				Délai* (ans)	Modalités		Asymétrie taille membre	Œdème membre	CVC	Prurit/éruption	Douleurs	Impotence fonctionnelle		
1	SCD	oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	CD, SCD, TVI	-	-	1,8	tél	oui	non	non	oui	non	non	latéralisation gauche	non	
3	AD, JID, SCD, VCS, TVI	-	-	2,6	tél	non	non	non	non	non	non	non	non	
4	ID, VCI, OD	oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	JID, SCD	oui	-	2,2	consult	non	non	non	non	non	non	latéralisation gauche	non	
6	AG, JIG, TVI	oui	-	2,2	consult	non	non	non	non	non	non	IMOC	non	
7	TVI, VCS, OD	oui	oui	1,9	tél	non	non	non	non	non	non	non	non	
8	JIG, SCG, TVI	-	-	2,6	consult	non	non	non	non	non	non	non	non	
9	AD	oui	oui	2,0	consult	oui	non	non	oui	non	non	non	non	
10	SCD	-	-	2,0	tél	oui	non	oui	oui	non	non	non	non	
11	CD, AD, SCD	-	-	1,3	consult	oui	discret	discret	non	non	non	non	non	
12	FD, ID, FG, IG, VCI	-	-	2,5	tél	oui	non	non	oui	non	non	non	non	
13	ID, VCI	oui	-	3,0	tél	non	non	non	non	non	non	IMOC	non	
14	JED, SCD	-	-	3,0	tél	non	non	non	non	non	non	IMOC	non	

AD/AG : axillaire droit/gauche, CD : céphalique droit, SCD/SCG : sous clavière droite/gauche, JID : jugulaire interne droit, TVI : tronc veineux inominé, VCS : veine cave supérieure, FD/FG : fémorale droite/gauche, ID/IG : iliaque droit/gauche, VCI : veine cave inférieure

SPT : syndrome post thrombotique

* délai par rapport au diagnostic

5 DISCUSSION

5.1 Incidence des thromboses sur KTECC

La survenue de thromboses sur KTECC est une complication fréquente, communément admise (2,7).

Dans notre étude, 4,8% des nouveau-nés équipés d'un KTECC ont présenté une thrombose et 3,9% de l'ensemble des KTECC posés se sont compliqués de thrombose. Nous avons estimé l'incidence à 3,62 thromboses pour 1000 KTECC année. Quarante-treize pour cent des nouveau-nés étaient symptomatiques, et le diagnostic était confirmé par l'échographie Doppler.

Nos résultats sont globalement compatibles avec ceux de la littérature, même s'il est difficile d'établir une comparaison précise en raison des différentes approches diagnostiques utilisées (signes cliniques ou dépistage systématique).

Chait et al. ont trouvé que 3,6% des poses de KTECC se sont compliquées de thromboses symptomatiques (7).

Dubois et al., quant à eux, ont trouvé une incidence de 3,85 thromboses pour 1000 KTECC année, suite à un dépistage systématique à intervalle régulier à partir de la pose du KTECC. Quasiment tous les nouveau-nés étaient asymptomatiques. (22).

De manière similaire, dans l'étude de Shah et al., 20 % des nouveau-nés équipés d'un KTECC ont présenté une thrombose, dépistée par échographie systématique à 72h de l'ablation du KTECC (20).

Dans l'étude de Thornburg et al., les incidences étaient de 13,2 thromboses pour 1000 KTECC jour et 14,9% de thromboses par KTECC. Le diagnostic de thrombose reposait sur des signes cliniques sans confirmation échographique systématique, expliquant sans doute l'incidence élevée dans leur étude (21).

Notre résultat correspond cependant à une franche augmentation de l'incidence des thromboses constatées au sein de l'Unité de Néonatalogie entre 2013 et 2014, puisqu'aucun cas n'a été recensé avant 2010 et 3 cas seulement l'ont été entre 2010 et 2013. Or il n'y a pas eu de modifications dans les pratiques (pose de KTECC, modalités de prise en charge diagnostique). A travers notre étude cas-témoins, nous

avons essayé de trouver une explication à cette augmentation d'incidence et de dégager des facteurs de risque, potentiellement évitables, de thrombose sur ces KTECC.

5.2 Facteurs de risque de thrombose sur KTECC

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif : certaines informations utilisées dans les analyses de l'étude cas-témoins étaient manquantes et ont sans doute biaisé nos résultats. Le faible nombre de nouveau-nés inclus dans notre cohorte est une autre limite, responsable peut-être de la non significativité de certains résultats.

Sur notre période d'étude, il y a eu 18 cas de thromboses néonatales, dont 17 (94%) étaient des thromboses veineuses associées à un cathéter veineux central.

Les cathéters veineux centraux sont dans nombre d'études le facteur de risque principal de thrombose néonatale. Dans l'étude d'Amankwa et al., seuls les cathéters veineux centraux apparaissaient comme un facteur de risque indépendant de thrombose néonatale, après analyse multivariée, avec un risque estimé à 0,9% (19). Dans des études phares, canadiennes et néerlandaises, 89 à 94% des thromboses néonatales étaient associées à un cathéter central (16,18).

Les KTECC sont utilisés en néonatalogie depuis les années 80 et sont à ce jour indispensables dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés et/ou malades (1-5). Il est donc important de prendre en compte l'existence d'autres facteurs de risque de thrombose chez ces nouveau-nés déjà fragiles.

Dans notre cohorte de nouveau-nés avec thrombose, l'âge gestationnel moyen était de 29,5 SA (28,6% de ces nouveau-nés ayant moins de 28 SA) et le poids de naissance moyen était de 1008 g (42,9% de ces nouveau-nés ayant moins de 1000 g). Ces résultats semblent confirmer que parmi l'ensemble des nouveau-nés équipés de KTECC, les nouveau-nés prématurés et surtout ceux de faible poids de naissance sont les plus à risque de développer une thrombose (23,41).

Dans notre étude, Apgar < 7 et asphyxie périnatale n'étaient pas associés à la survenue de thrombose. Pourtant, une asphyxie périnatale (dont l'Apgar bas peut

être le reflet) peut engendrer une défaillance multiviscérale (notamment hépatique) à l'origine de perturbations du bilan d'hémostase (86). Tuckuviene et al. retrouvent une association significative entre mauvaise adaptation et survenue de thrombose veineuse. Leur cohorte était plus grande, avec 38 cas et 346 témoins. Cependant, l'association entre asphyxie périnatale et survenue de thrombose aurait apporté plus de précision à leur analyse (40).

Dans notre étude, aucune autre des conditions périnatales analysées, notamment diabète gestationnel, grossesse multiple ou nécessité de ventilation assistée, n'était associée au risque de thrombose sur KTECC. Ulloa-Ricardez et al. retrouvent dans leur étude cas-témoins une association significative entre diabète gestationnel et survenue de thrombose (42). Manco-Johnson et al. mettent en évidence un taux plus bas de protéine C (sur sang de cordon) chez les nouveau-nés de mère diabétique, issus d'une grossesse gémellaire ou présentant une détresse respiratoire expliquant le risque majoré de thrombose (33).

Dans notre étude, le risque de survenue de thrombose semblait plus élevé en cas d'antécédent infectieux ($p = 0,076$). Les infections particulièrement intéressantes à étudier étaient les infections sur KTECC. Le caractère rétrospectif de l'étude ne nous a pas permis de recueillir l'ensemble des informations utiles à son diagnostic (inflammation ou écoulement au point de ponction du KTECC, nombre de réfections de pansement du KTECC, ensemble des signes cliniques présentés au moment des prélèvements bactériologiques...)(87). Afin d'avoir un point de comparaison, nous nous sommes basés sur la définition de septicémie associée au cathéter proposée par Thornburg (21). Nous avons trouvé un taux de 0,8% (et de 2,5% pour les septicémies probables sur KTECC), alors que dans l'étude de Thornburg, ce taux était de 4,3% (21). D'autres études ont trouvé un taux d'infection sur KTECC entre 1,6 et 10,5% (12,88,89).

Ulloa-Ricardez et al. ont trouvé qu'une septicémie à *Staphylococcus epidermidis* était un facteur de risque indépendant de thrombose (42). Nous n'avons pas réussi à montrer d'association entre une probable infection sur KTECC et la survenue de thrombose. Toutefois, l'association bidirectionnelle entre thrombose et septicémie ou infection sur cathéter central décrite dans certaines études (15,21) nous encourage à rester vigilant dans ces situations. Une thrombose infectée sur KTECC imposera son

retrait et une antibiothérapie adaptée (54,87). Le traitement anticoagulant semble indiqué précocement dans les cas de thrombophlébite septique (90).

Aucune autre pathologie intercurrente présentée par les nouveau-nés de notre étude n'a eu d'influence sur la survenue de thrombose sur KTECC.

Dans notre étude, 84,5% des KTECC étaient posés au membre supérieur et 15,5% au membre inférieur. Cette répartition est souvent retrouvée dans la littérature (39,88,89). Nous n'avons pas trouvé d'association entre la localisation d'insertion du KTECC et la survenue de thrombose. Certains n'ont pas montré de différence en terme de complication globale sur KTECC, notamment de thrombose, qu'il soit posé au membre supérieur ou au membre inférieur (88,91). Ma et al. trouvaient un risque augmenté de thrombose sur les KTECC insérés au membre inférieur, mais dans la situation particulière du laparoschisis non réintégré en un temps (39). A l'inverse, Huang et al., après avoir trouvé un taux d'infection plus faible lorsque le KTECC était posé au membre inférieur (0% vs 11,5%, $p < 0,01$), recommandaient leur insertion au membre inférieur (89). Nous préconisons que le KTECC soit posé là où le manipulateur se sent le plus à l'aise.

Dans notre étude, les KTECC étaient restés en place un peu plus longtemps chez les nouveau-nés avec thrombose, sans que la différence n'apparaisse comme significative. Un risque majoré de complication sur KTECC avec sa longévité a été rapporté par certains (12), mais pas par d'autres (92). En pratique, il est important de laisser le KTECC en place tant qu'il est nécessaire, mais pas au-delà.

Enfin, le seul résultat statistiquement significatif de notre étude est le risque augmenté de thrombose lorsque le KTECC n'est pas en position centrale ($p=0,003$). Plusieurs études ont montré que la position non centrale de l'extrémité d'un cathéter central, était un des facteurs de risque les plus importants de survenue d'une thrombose (38). Pour Chen, sa position à la jonction VCS-OD semble limiter ce risque (37). Ainsi, dans la prévention de thrombose sur KTECC, la position centrale de l'extrémité du KTECC nous paraît primordiale.

La prévalence dans la population caucasienne de mutations de gènes responsables de thrombophilie est élevée. Plusieurs auteurs pensent que la réalisation d'un bilan de thrombophilie reste justifiée en cas de thrombose néonatale, malgré la présence de nombreux facteurs de risque associés (47,93). Dans notre centre, aucun bilan de thrombophilie n'a été effectué, estimant que la présence d'un KTECC était un facteur de risque suffisant à la survenue de thrombose en période néonatale. Cependant, un des cas de notre cohorte, suivi hors HE après la période d'étude, a bénéficié d'un bilan de thrombophilie ayant abouti au diagnostic de mutation à l'état hétérozygote du facteur V de Leiden. Ainsi, la recherche de thrombophilie pourrait être discutée, à partir de 3 à 6 mois, notamment en cas de récurrence de thrombose en dehors de l'utilisation de cathéter, après l'avis d'experts orientant sur les mutations à rechercher (93-95).

5.3 Diagnostic des thromboses sur KTECC

Dans notre étude, le diagnostic de thrombose sur KTECC était suspecté à partir de signes cliniques, puis confirmé par une échographie Doppler. Un œdème du membre concerné était constant en cas de thrombose. Certains signes étaient très peu spécifiques (malaises, fièvre, mauvaise coloration), d'autres un peu plus (circulation veineuse collatérale) mais non constants. Proposer un diagnostic sur les seuls signes cliniques évocateurs de thrombose n'était pas envisagé, l'introduction d'un traitement anticoagulant n'étant pas dépourvue de risque.

Par ailleurs, notre étude ne nous a pas permis de mettre en évidence de signes cliniques précoces de thrombose sur KTECC.

L'échographie Doppler reste l'examen clé du diagnostic (16,17,51), mais ses performances varient selon la localisation du thrombus (meilleure pour les veines jugulaires) et sont limitées par le petit diamètre des vaisseaux du nouveau-né, pouvant ainsi expliquer son manque de sensibilité (50). Ainsi, le diagnostic échographique de thrombose peut être difficile et il est important que le radiologue soit entraîné. Ce sentiment est renforcé par les quelques discordances que nous avons constatées, notamment entre les réseaux de suppléance diagnostiqués cliniquement et échographiquement (4 nouveau-nés avaient une circulation veineuse collatérale clinique, dont un seul avait un réseau de suppléance échographique).

La question d'un dépistage systématique pourrait se poser devant la proportion vraisemblablement élevée de thromboses sur KTECC asymptomatiques. Nowak-Göttl et al. estiment que près de la moitié des thromboses sont asymptomatiques (17). Il n'existe pas de recommandations à ce propos et les différentes études ont suivi des approches diagnostiques différentes (7,20,22,23). Un dépistage impliquerait la réalisation d'un grand nombre d'échographies Doppler, difficilement faisable au sein de l'HE. Par ailleurs, la balance bénéfice-risque d'un traitement anticoagulant d'un nouveau-né asymptomatique reste discutable au vu d'une évolution parfois spontanément favorable (36), de l'évolution à plus long terme sans séquelles graves dans notre étude et de la non-innocuité du traitement anticoagulant.

Finalement, nous pourrions envisager une surveillance échographique dans les cas particuliers où l'extrémité distale du KTECC n'est pas centrale, afin de dépister rapidement et de traiter une éventuelle thrombose.

Parmi les paramètres biologiques au moment du diagnostic, une ascension peu importante de la CRP, sans contexte infectieux, a été retrouvée dans 50% des cas. Devant son absence de spécificité, il est difficile de proposer son élévation isolée comme indication à la recherche d'une thrombose. Les autres paramètres biologiques n'étaient pas non plus contributifs.

5.4 Traitement des thromboses sur KTECC

Dans notre étude, les KTECC ont été retirés avant tout traitement anticoagulant. Les guidelines de l'ACCP recommandent de laisser en place le CVC jusqu'à 3 à 5 jours après l'initiation d'un traitement anticoagulant (53) afin d'éviter le risque d'embolie paradoxale, mais aucun des nouveau-nés de notre cohorte n'a présenté de complications au retrait du KTECC. Les motifs de retrait du KTECC étaient souvent la suspicion ou la confirmation de thrombose. Bien que certaines situations imposent le retrait d'emblée du KTECC (thrombophlébite infectée, thrombus de l'OD, menace du membre concerné) (53,54), laisser en place un KTECC, compliqué de thrombose, mais ne menaçant pas le membre ni le pronostic vital et indispensable au nouveau-né, pourrait s'envisager (53).

Tous les nouveau-nés de notre étude ont été traités par anticoagulant.

Aucun traitement par HNF n'a été initié dans notre étude, alors que les guidelines de l'ACCP le propose comme alternative égale aux HBPM, pour une courte durée (53). Ceci s'explique notamment par l'incompatibilité entre héparine et nutrition parentérale (96,97) chez des nouveau-nés équipés d'une seule voie d'abord (KTECC simple voie).

Les deux molécules utilisées étaient des HBPM : l'enoxaparine et la tinzaparine.

Pour l'enoxaparine, la dose initiale médiane était de 200 UI/kg, en adéquation avec les propositions de plusieurs articles de la littérature suggérant que des doses plus importantes d'enoxaparine sont nécessaires chez le nouveau-né, et ce d'autant plus qu'il est prématuré (64–67). Dans notre étude les doses d'entretien et maximales médianes étaient respectivement de 195 UI/kg/12h et 220 UI/kg/12h. L'activité anti-Xa sous enoxaparine a atteint l'objectif thérapeutique dans 50% des cas, dans un délai médian de 15 jours, et n'était maintenue que dans 17% des cas. Soixante-deux pour cent des nouveau-nés traités par enoxaparine seule ont eu une évolution favorable.

Par comparaison, dans l'étude de Streif et al., un taux d'activité anti-Xa thérapeutique était atteint dans 50% des cas dans un délai de 6 jours. La dose d'entretien chez le prématuré était de 210 UI/kg/12h, ayant permis une reperméabilisation dans 59% des cas (65).

Dans l'étude de Michaels et al., une dose de 230 UI/kg/12h permettait d'obtenir un anti-Xa thérapeutique dans un délai de 33 jours dans 50% des cas. Les doses maximales utilisées allaient jusqu'à 350 UI/kg/12h. L'évolution était favorable dans 80% des cas (66).

Dans l'étude de Malowany et al., une dose de 200 UI/kg/12h permettait d'obtenir une activité anti-Xa thérapeutique dans 75% des cas dans un délai de presque 6 jours, et le taux d'activité anti-Xa n'était maintenu au-dessus de 0,5 que dans 44% des cas (dose médiane de 190 UI/kg/12h). Enfin une l'évolution était favorable dans 71% des cas (64).

Les doses de ces études étaient globalement plus élevées que celles de notre étude, mais les proportions d'activité anti-Xa thérapeutique et de reperméabilisation, partielle ou complète, étaient semblables.

Pour revenir à notre étude, pour la tinzaparine, les doses initiales, d'entretien et maximales médianes étaient respectivement de 208 UI/kg/24h, 230 UI/kg/24h et 250 UI/kg/24h, soit plus faibles que celles suggérées à 280 UI/kg/24h (63). Ceci s'explique sans doute par la crainte d'entraîner un surdosage devant l'absence d'étude de la tinzaparine chez le nouveau-né prématuré de moins de 36 SA et de moins de 3000 g (63). L'activité anti-Xa sous tinzaparine n'a atteint l'objectif thérapeutique que dans 17% des cas et n'était pas maintenue au-delà. Les doses de tinzaparine étaient peut-être trop faibles. L'horaire de prélèvement de l'activité anti-Xa n'était peut-être pas le bon. En effet, une des conclusions, dans l'étude sur la tinzaparine chez l'enfant, est qu'il est préférable de doser l'activité anti-Xa 2 à 3 h après son injection sous-cutanée (dans la population de 0 à 2 mois, la médiane des concentrations maximales de tinzaparine survenait 2,2 h après l'injection) (63). Enfin, 1 nouveau sur 2 (50%) traité par tinzaparine seule a eu une évolution favorable. A activité anti-Xa équivalente, la tinzaparine est plus inhibitrice que l'énoxaparine (60,61). Ceci peut expliquer que, malgré des activités anti-Xa plus basses constatées pour la tinzaparine, une évolution favorable reste possible.

Presque tous les nouveau-nés de notre étude ont eu un premier dosage de l'anti-Xa 4h après la troisième injection ayant abouti à une augmentation de dose de l'HBPM. Au-delà, aucune règle n'était suivie, l'adaptation était aléatoire d'un patient à l'autre et se faisait tantôt en fonction de l'activité anti-Xa, tantôt en fonction du poids de l'enfant.

Nous n'avons eu aucun surdosage biologique ni aucun effet indésirable grave, avec l'une ou l'autre molécule.

Concernant la surveillance du risque de TIH chez le nouveau-né, aucune recommandation existe et ce risque apparaît comme très faible (98).

Ainsi, tout au long de notre étude, nous avons noté une grande disparité concernant les prescriptions initiales et surtout les modalités d'adaptation posologique pour ces deux molécules. Bien que n'ayant pas pu montrer de supériorité d'une molécule par rapport à l'autre, il nous semble préférable de privilégier l'énoxaparine, qui est la molécule la plus connue chez le nouveau-né et la seule étudiée chez le prématuré (64–67), d'autant plus que l'utilisation d'HBPM dans nos services reste peu fréquente.

Monitorer l'activité anti-Xa 4h après la troisième injection puis 4h après la deuxième injection suivant une adaptation posologique (53,68,72,73) permet d'adapter rapidement le traitement afin d'atteindre l'objectif thérapeutique. Un protocole d'adaptation des doses en fonction de l'activité anti-Xa a été proposé (73). Or ce protocole remonte à presque 20 ans et les doses initiales d'énoxaparine sont plus importantes depuis. Comme les augmentations posologiques moyennes dans notre étude approchaient les 12% et que nous n'avons pas constaté d'effets indésirables, nous proposons d'augmenter la dose d'énoxaparine de 10 à 15% de la dose initiale à chaque fois (vs 25% quand l'activité anti-Xa est inférieure à 0,35 (73).

Une fois que l'objectif d'activité anti-Xa est atteint, certains proposent de continuer à monitorer l'activité anti-Xa une à deux fois par semaine (99). Une adaptation sur le poids du nouveau-né, limitant le nombre de ponctions pour doser l'activité anti-Xa, paraît judicieuse. En effet, le poids est la principale variable de la clairance et du volume de distribution (71).

Cependant, il n'existe pas encore d'études comparant l'adaptation en fonction de l'activité anti-Xa et en fonction du poids (53).

Bien que nous ayons observé un pourcentage de reperméabilisation du vaisseau croissant pour des activités anti-Xa de plus en plus proches de 0,5, il reste difficile de conclure en une corrélation entre le taux d'activité anti-Xa thérapeutique et la reperméabilisation du vaisseau. En effet, ce taux est extrapolé à partir des données adultes (53). Greene et al., dans leur étude, remettent en cause la pertinence du dosage de l'activité anti-Xa chez l'enfant et le nouveau-né devant l'absence d'étude standardisée, échelonnant les doses d'énoxaparine et les activités anti-Xa correspondantes (69). Mirjana et al. semblent montrer des variations de l'activité anti-Xa pendant le traitement d'entretien par enoxaparine sur une population de nouveau-nés (nous avons eu la même impression au cours de notre étude). Malgré cela, l'énoxaparine semblait efficace (100).

Dans notre étude, tous les nouveau-nés ont été traités plus de 5 jours. Trois ont été traités moins de 6 semaines, dont 2 avaient une reperméabilisation complète et 1 avait un thrombus partiellement occlusif au diagnostic, resté stable. Aucun traitement n'a été prolongé au-delà de 3 mois. Ainsi, les recommandations (53) ont été

respectées. Cependant, la stabilité des thrombus de certains des nouveau-nés de notre étude sans aucune amélioration malgré une durée prolongée du traitement nous interroge sur la nécessité de poursuivre l'anticoagulation. Devant l'absence de réponse claire, nous avons décidé de continuer à suivre les guidelines de l'ACCP (53).

Dans notre étude, le suivi échographique (nombre d'échographies Doppler, délai entre chaque échographie) était également variable d'un nouveau-né à l'autre. De la même manière, les modalités de suivi échographique varient beaucoup d'une étude à l'autre.

Au vu des recommandations en terme de durée d'anticoagulation (53), nous pensons qu'il est raisonnable de proposer le suivi échographique suivant :

- à 1 semaine du début du traitement, avec arrêt du traitement en cas de reperméabilisation ;
- à 6 semaines du début du traitement puis toutes les 2 semaines jusqu'à 12 semaines, avec arrêt du traitement en cas de reperméabilisation. Un délai de 2 semaines entre chaque échographie permettrait d'écourter le traitement en cas de reperméabilisation.

Enfin, notre étude ne nous a pas permis de mettre en évidence de marqueurs échographiques prédictifs d'une évolution favorable ou non.

Le taux global de reperméabilisation de 64% dans notre étude est comparable à celui des autres études pédiatriques ou néonatales (64-66,78).

Alors que pour Revel et al. le caractère partiellement occlusif de la thrombose à son diagnostic apparaît comme un facteur prédictif indépendant de résolution complète (78), aucune évolution favorable n'a été notée pour les deux seuls nouveau-nés avec un thrombus partiellement occlusif de notre étude.

5.5 Evolution

Dans aucun des cas de notre étude, le pronostic vital n'a été engagé à cause de la thrombose. Il n'y a pas eu de complications emboliques symptomatiques.

A plus long terme, 5 nouveau-nés sur 12 ont eu une évolution vers un syndrome post-thrombotique qui n'était pas majeur. Les deux principaux symptômes présentés, circulation veineuse collatérale et œdème, étaient les mêmes que ceux décrits par Kuhle (83). Le SPT était aussi fréquent au membre supérieur qu'au membre inférieur, comme décrit dans la littérature (79,83). Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la reperméabilisation, partielle ou complète, et l'apparition d'un SPT. Alors que l'absence de résolution à 3 mois et l'extension vers d'autres vaisseaux sont décrits comme facteurs de risque (83), un seul sur 5 des nouveau-nés avec SPT répondait à ces critères. Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre le nombre de veines thrombosées et la survenue d'un SPT.

Pour Goldenberg et al., la persistance d'un taux élevé de D-Dimères (> 500 ng/ml) à 3 à 6 mois d'un traitement anticoagulant bien conduit est significativement associé chez l'enfant à la survenue d'un SPT ou d'une récurrence de thrombose (82). Dans notre Unité, nous n'avons pas réalisé de dosage des D-dimères.

5.6 Perspectives et ouvertures

Un traitement anticoagulant semble justifié chez des nouveau-nés avec une thrombose sur KTECC symptomatique, en raison notamment de l'évolution favorable de certaines thromboses sous traitement et de la relativement bonne tolérance du traitement dans notre étude. Dans un souci de limiter un traitement potentiellement long, désagréable, avec un risque d'effets indésirables; nous avons essayé de définir des situations où proposer une surveillance seule (avec initiation d'un traitement en cas d'aggravation clinique ou d'extension) : il s'agit de thrombose partiellement occlusive, n'impliquant qu'une seule veine et n'atteignant pas les gros troncs veineux ni l'oreillette droite (84).

Dans notre étude, les HBPM étaient injectées en sous-cutané une à deux fois par jour, occasionnant des soins désagréables et fréquents chez des nouveau-nés fragiles par ailleurs. Plusieurs auteurs rapportent l'utilisation sûre d'un dispositif d'injection sous-cutané (Insuflon®), alors que d'autres ne semblent pas l'indiquer chez des nouveau-nés de très petit poids et/ou avec peu de tissu sous-cutané (64-67,72,74,93). Aucune étude comparative entre injection sous-cutanée et

administration à travers un Insuflon® n'a été réalisée à ce jour. Toutefois, l'avantage que ce type de dispositif procure mérite d'envisager et d'évaluer son utilisation chez nos nouveau-nés.

Puisque l'activité anticoagulante de l'héparine dépend de la présence d'AT III et que les nouveau-nés ont des taux bas d'AT III qui ne semblent plus être compensés par les taux élevés d'alpha-2-microglobuline lorsqu'ils sont malades, la question d'une supplémentation en AT III pour restaurer l'activité de l'héparine se pose (24,57,58).

Une étude retrouvait un taux d'AT III au moment de la pose du cathéter significativement plus bas chez des nouveau-nés ayant présenté une thrombose sur cathéter central que chez ceux n'en ayant pas présenté, mais normal pour l'âge gestationnel et l'âge chronologique (41). Dans notre étude, l'AT III n'a pas été dosée.

D'anciennes études (in vitro et sur l'animal) ont suggéré que le taux bas d'AT III chez le nouveau-né, bien que physiologique, diminue l'activité de l'héparine (101–103).

Dans une étude américaine rétrospective récente, la supplémentation en AT III (par 50 UI/kg, pour des valeurs < 70%) chez des nourrissons traités par HNF pour une thrombose veineuse a permis une augmentation significative de l'activité anti-Xa (valeur activité anti-Xa médiane avant AT III 0,12 vs 0,24 après AT III) (104).

Une autre étude américaine récente, rétrospective, à partir de 60 nourrissons, comparait un groupe traité par enoxaparine et AT III avec un autre traité par enoxaparine seule. Dans le groupe enoxaparine et AT III, le délai pour atteindre l'activité anti-Xa thérapeutique semblait plus long (80,7 vs 65,2 heures, $p=0,28$), les doses d'entretien d'enoxaparine étaient plus importantes (170 vs 150, $p=0,18$) et le risque de saignement plus important (14,3% vs 3,9 %, $p=0,55$) (105).

Même si une supplémentation en AT III pour optimiser l'efficacité de l'héparine est séduisante, des études supplémentaires, prospectives, semblent nécessaires.

5.7 Protocole de prise en charge

Afin d'uniformiser les pratiques, nous proposons un protocole de prise en charge de ces thromboses néonatales sur KTECC. Ce dernier méritera d'être évalué dans un second temps.

I. Diagnostic de thrombose sur KTECC et prise en charge initiale

Suspicion de thrombose devant:

- Œdème du membre associé à :
 - comblement sus claviculaire/œdème en pèlerine
 - comblement axillaire
 - circulation veineuse collatérale
 - ± induration sur le trajet cathéter

BILAN

• Clinique

- Etat général
- Signe d'infection
- Signes respiratoires

• Biologique

- NFS, pq, hémostase, AT III
- CRP, hémocultures
- ± prélèvement point ponction KT

• ECHOGRAPHIE DOPPLER DES AXES VEINEUX

- Localisation du thrombus
- Occlusion totale ou partielle
- Réseau de suppléance, calcifications
- Compression artère adjacente ?

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

• Retirer KTECC si:

- Thrombophlébite septique
 - Thrombose oreillette droite
 - Pronostic du membre ou d'organe engagé
 - Non indispensable
 - Non fonctionnel
- } après 3 jours d'anticoagulation

• Débuter traitement anticoagulant (TAC) si :

- Thrombophlébite septique
- Thrombus totalement occlusif
- Thrombus atteignant plusieurs veines
- Thrombus VCS, TVI, VCI
- Thrombus oreillette droite

Enoxaparine, LOVENOX[®]
Dilution: 1 ml = 1000 UI
Dose initiale :
NN terme : 170 UI/kg/12h SC
NN préma : 200 UI/kg/12h SC

Via Insuflon[®]

NB: en cas de thrombus partiellement occlusif d'une seule veine distale une surveillance clinique peut suffire. Si aggravation clinique : → introduction d'un TAC

• Supplémentation en AT III : → Intérêt : restaurer l'activité de l'héparine

- Après avis spécialisé
- Posologie : 50 UI/kg en IVL 10 à 30 minutes
- Objectif : AT III > 50 %
- Surveiller le risque hémorragique

II . Suivi sous traitement anticoagulant

ADAPTATIONS DU TRAITEMENT

- **Activité anti-Xa :**
 - 4h après la 3ème injection
 - puis 4h après la 2ème injection suivant l'adaptation posologique
 - Objectif : 0,5 à 1
- **Adaptation du traitement:**
 - Selon activité anti-Xa :

Anti-Xa	Adaptation
<0,5	Augmenter de 10 % de la dose initiale
0,5 à 1	Poursuivre avec même dose
>1	Diminuer de 20% de la dose initiale
>1,5	Ne pas injecter Avis spécialisé

*NB : Activité anti-Xa non atteinte après la 2ème modification de dose (après 3ème activité anti-Xa),
Soit : - 240 UI/kg/12h chez NN préma
- 200 à 205 UI/kg/12h chez NN terme*

➔ *avis spécialisé sur :*

- la dose maximale autorisée
- l'intérêt de doser AT III pour une éventuelle supplémentation

- Une fois l'activité anti-Xa thérapeutique atteinte, adapter le TAC en fonction du poids de nouveau-né

ECHOGRAPHIQUE

- **A 1 semaine du diagnostic:**
 - Reperméabilisation totale:
➔ arrêter le TAC
 - Extension:
➔ initier le TAC
- **A 6 semaines du diagnostic, puis toutes les 2 semaines :**
 - Reperméabilisation totale:
➔ arrêter le TAC
- **A 12 semaines du diagnostic:**
 - ➔ arrêter le TAC

BIOLOGIQUE

- Surveillance numération plaquettaire 1 fois, entre J5 et J10

RETOUR A DOMICILE AVEC TAC

- **Privilégier enoxaparine**
- **Si problème d'observance, envisager tinzaparine :**
 - monitorer activité anti-Xa 2 à 3 h après la deuxième injection de tinzaparine
 - puis après l'injection suivant l'adaptation
 - Objectif : 0,5 à 1

Tinzaparine, INNOHEP®
Après avis spécialisé
Dilution: 1 ml = 1000 UI
Dose initiale :
250 UI/kg/24h SC

Questions non résolues

6 CONCLUSION

Notre étude, motivée par une augmentation des cas de thromboses veineuses néonatales sur KTECC, entre juin 2013 et août 2014, trouve finalement une incidence similaire à celle des études précédentes.

L'analyse des facteurs potentiellement associés au risque de survenue de thrombose a permis de confirmer l'importance du positionnement de l'extrémité distale du KTECC dans leur prévention. Notre étude n'a cependant pas permis de mettre en évidence d'autres facteurs de risque, décrits dans la littérature.

Malgré la proportion probablement élevée des thromboses asymptomatiques, un dépistage systématique ne nous paraît pas approprié. La méthode diagnostique communément admise reste l'échographie Doppler, qui devrait être réalisée dès l'apparition de signes cliniques évocateurs.

Enfin, nous avons constaté une grande disparité dans la prise en charge thérapeutique des nouveau-nés ayant présenté une thrombose veineuse sur KTECC. Alors que les indications de retrait du KTECC sont bien codifiées, les modalités de prescription et d'adaptation du traitement anticoagulant ne le sont pas. L'enoxaparine, molécule la plus étudiée chez le nouveau-né notamment prématuré, est celle à privilégier. L'utilisation d'un dispositif sous-cutané facilitant son administration mérite d'être évaluée. La valeur de l'activité anti-Xa comme marqueur d'efficacité du traitement chez les nouveau-nés est remise en cause par certains auteurs, mais reste à ce jour la référence. L'évolution sans amélioration de certaines thromboses, malgré un traitement anticoagulant efficace, nous interroge sur la durée nécessaire du traitement. L'intérêt d'une supplémentation en antithrombine III reste à étudier.

Le protocole proposé permettra non seulement d'harmoniser les pratiques mais aussi d'en faire une meilleure évaluation pour éventuellement répondre à des questions encore en suspens.

Toulouse, le 29/08/2016

Pr Charlotte CASPER
Service de Néonatalogie
CHU Toulouse - Hôpital des Enfants
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

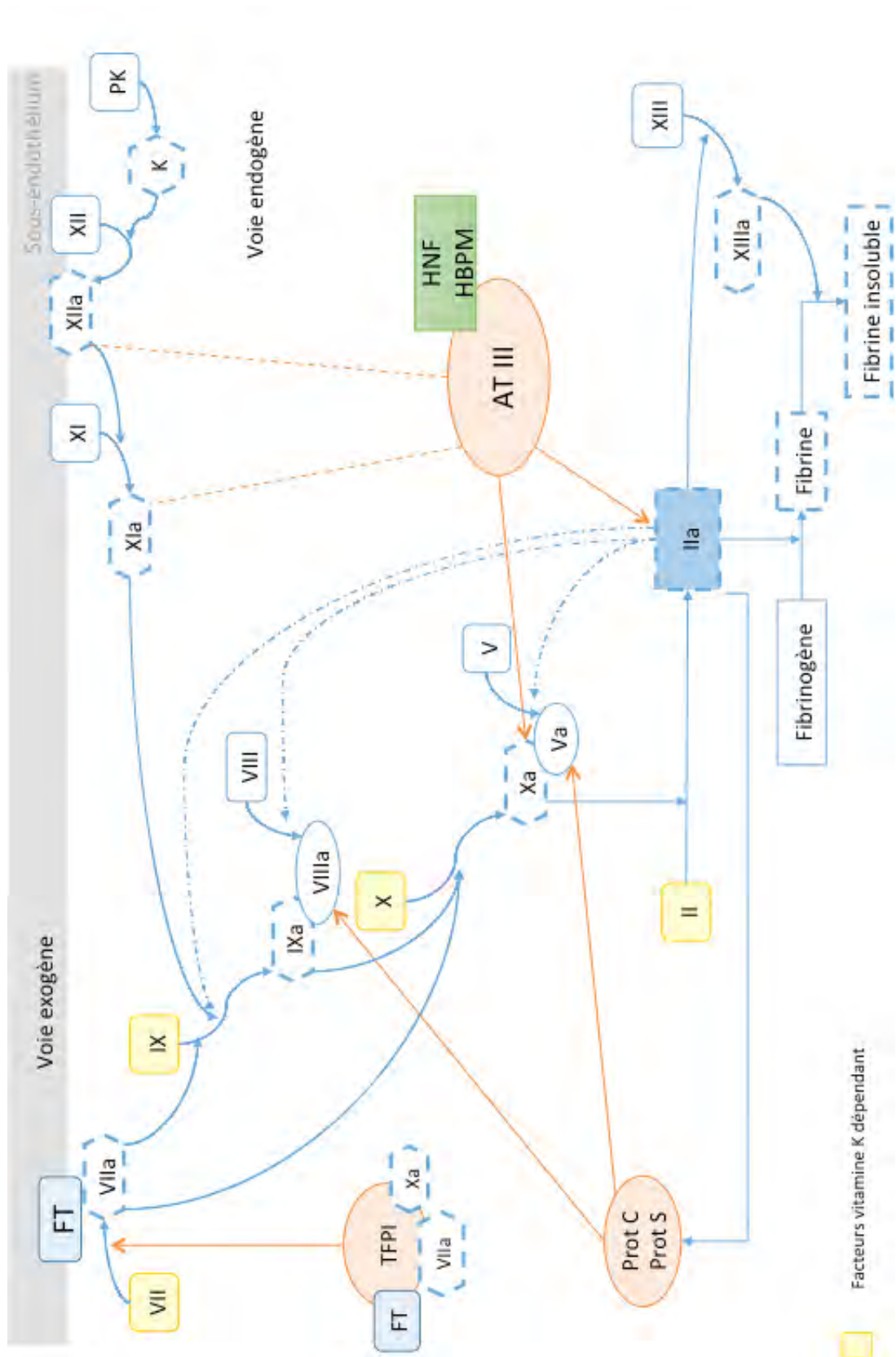


Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

ANNEXE 1 : Cascade de la coagulation, principaux inhibiteurs de la coagulation et mécanisme d'action des héparines



FT : facteur tissulaire ; TFPI : tissue factor pathway inhibitor ; AT III : antithrombine III
 HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire

ANNEXE 2 : Valeur des facteurs de coagulation chez le nouveau-né à terme

Table 2. Reference Values for Coagulation Tests in the Healthy Full-term Infant During the First 6 Months of Life

Tests	Day 1 (n)	Day 5 (n)	Day 30 (n)	Day 90 (n)	Day 180 (n)	Adult (n)
PT (s)	13.0 ± 1.43 (61)*	12.4 ± 1.46 (77)*†	11.8 ± 1.25 (67)*†	11.9 ± 1.15 (62)*	12.3 ± 0.79 (47)*	12.4 ± 0.78 (29)
APTT (s)	42.9 ± 5.80 (61)	42.6 ± 8.62 (76)	40.4 ± 7.42 (67)	37.1 ± 6.52 (62)*	35.5 ± 3.71 (47)*	33.5 ± 3.44 (29)
TCT (s)	23.5 ± 2.38 (58)*	23.1 ± 3.07 (64)†	24.3 ± 2.44 (53)*	25.1 ± 2.32 (52)*	25.5 ± 2.86 (41)*	25.0 ± 2.66 (19)
Fibrinogen (g/L)	2.83 ± 0.58 (61)*	3.12 ± 0.75 (77)*	2.70 ± 0.54 (67)*	2.43 ± 0.68 (60)*†	2.51 ± 0.68 (47)*†	2.78 ± 0.61 (29)
II (U/mL)	0.48 ± 0.11 (61)	0.63 ± 0.15 (76)	0.68 ± 0.17 (67)	0.75 ± 0.15 (62)	0.88 ± 0.14 (47)	1.08 ± 0.19 (29)
V (U/MI)	0.72 ± 0.18 (61)	0.95 ± 0.25 (76)	0.98 ± 0.18 (67)	0.90 ± 0.21 (62)	0.91 ± 0.18 (47)	1.06 ± 0.22 (29)
VII (U/mL)	0.66 ± 0.19 (60)	0.89 ± 0.27 (75)	0.90 ± 0.24 (67)	0.91 ± 0.26 (62)	0.87 ± 0.20 (47)	1.05 ± 0.19 (29)
VIII (U/mL)	1.00 ± 0.39 (60)*†	0.88 ± 0.33 (75)*†	0.91 ± 0.33 (67)*†	0.79 ± 0.23 (62)*†	0.73 ± 0.18 (47)†	0.99 ± 0.25 (29)
vWF (U/mL)	1.53 ± 0.67 (40)†	1.40 ± 0.57 (43)†	1.28 ± 0.59 (40)†	1.18 ± 0.44 (40)†	1.07 ± 0.45 (46)†	0.92 ± 0.33 (29)†
IX (U/mL)	0.53 ± 0.19 (59)	0.53 ± 0.19 (75)	0.51 ± 0.15 (67)	0.67 ± 0.23 (62)	0.86 ± 0.25 (47)	1.09 ± 0.27 (29)
X (U/mL)	0.40 ± 0.14 (60)	0.49 ± 0.15 (76)	0.59 ± 0.14 (67)	0.71 ± 0.18 (62)	0.78 ± 0.20 (47)	1.06 ± 0.23 (29)
XI (U/mL)	0.38 ± 0.14 (60)	0.55 ± 0.16 (74)	0.53 ± 0.13 (67)	0.69 ± 0.14 (62)	0.86 ± 0.24 (47)	0.97 ± 0.15 (29)
XII (U/mL)	0.53 ± 0.20 (60)	0.47 ± 0.18 (75)	0.49 ± 0.16 (67)	0.67 ± 0.21 (62)	0.77 ± 0.19 (47)	1.08 ± 0.28 (29)
PK (U/mL)	0.37 ± 0.16 (45)†	0.48 ± 0.14 (51)	0.57 ± 0.17 (48)	0.73 ± 0.16 (46)	0.86 ± 0.15 (43)	1.12 ± 0.25 (29)
HMW-K (U/mL)	0.54 ± 0.24 (47)	0.74 ± 0.28 (63)	0.77 ± 0.22 (50)*	0.82 ± 0.32 (46)*	0.82 ± 0.23 (48)*	0.92 ± 0.22 (29)
XIIIa (U/mL)	0.79 ± 0.26 (44)	0.94 ± 0.25 (49)*	0.93 ± 0.27 (44)*	1.04 ± 0.34 (44)*	1.04 ± 0.29 (41)*	1.05 ± 0.25 (29)
XIIIb (U/mL)	0.76 ± 0.23 (44)	1.06 ± 0.37 (47)*	1.11 ± 0.36 (45)*	1.16 ± 0.34 (44)*	1.10 ± 0.30 (41)*	0.97 ± 0.20 (29)
Plasminogen (CTA, U/mL)	1.95 ± 0.35 (44)	2.17 ± 0.38 (60)	1.98 ± 0.36 (52)	2.48 ± 0.37 (44)	3.01 ± 0.40 (47)	3.36 ± 0.44 (29)

NOTE. All factors except fibrinogen and plasminogen are expressed as units per milliliter where pooled plasma contains 1.0 U/mL. Plasminogen units are those recommended by the Committee on Thrombolytic Agents (CTA). All values are expressed as mean ± 1 SD.

Abbreviation: VIII, factor VIII procoagulant.

*Values that do not differ statistically from the adult values.

†These measurements are skewed because of a disproportionate number of high values. The lower limit that excludes the lower 2.5th percentile of the population has been given in the respective figures. The lower limit for factor VIII was 0.50 U/mL at all time points for the infant.

Table 3. Reference Values for the Inhibition of Coagulation in the Healthy Full-term Infant During the First 6 Months of Life

Inhibitors	Day 1 (n)	Day 5 (n)	Day 30 (n)	Day 90 (n)	Day 180 (n)	Adult (n)
AT-III	0.63 ± 0.12 (58)	0.67 ± 0.13 (74)	0.78 ± 0.15 (66)	0.97 ± 0.12 (60)*	1.04 ± 0.10 (56)*	1.05 ± 0.13 (28)
α_2 -M	1.39 ± 0.22 (54)	1.48 ± 0.25 (73)	1.50 ± 0.22 (61)	1.76 ± 0.25 (55)	1.91 ± 0.21 (55)	0.86 ± 0.17 (29)
α_2 -AP	0.85 ± 0.15 (55)	1.00 ± 0.15 (75)*	1.00 ± 0.12 (62)*	1.08 ± 0.16 (55)*	1.11 ± 0.14 (53)*	1.02 ± 0.17 (29)
C ₁ E-INH	0.72 ± 0.18 (59)	0.90 ± 0.15 (76)*	0.89 ± 0.21 (63)	1.15 ± 0.22 (55)	1.41 ± 0.26 (55)	1.01 ± 0.15 (29)
α_1 -AT	0.93 ± 0.22 (57)*	0.89 ± 0.20 (75)*	0.62 ± 0.13 (61)	0.72 ± 0.15 (56)	0.77 ± 0.15 (55)	0.93 ± 0.19 (29)
HClI	0.43 ± 0.25 (56)	0.48 ± 0.24 (72)	0.47 ± 0.20 (58)	0.72 ± 0.37 (58)	1.20 ± 0.35 (55)	0.96 ± 0.15 (29)
Protein C	0.35 ± 0.09 (41)	0.42 ± 0.11 (44)	0.43 ± 0.11 (43)	0.54 ± 0.13 (44)	0.59 ± 0.11 (52)	0.96 ± 0.16 (28)
Protein S	0.36 ± 0.12 (40)	0.50 ± 0.14 (48)	0.63 ± 0.15 (41)	0.86 ± 0.16 (46)*	0.87 ± 0.16 (49)*	0.92 ± 0.16 (29)

NOTE. All values are expressed in units per milliliter as the mean ± 1 SD.

*Values that do not differ statistically from the adult values.

Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987 Jul;70(1):165-72.

ANNEXE 3 : Valeur des facteurs de coagulation chez le nouveau-né prématuré

Table 3. Reference Values for Coagulation Tests in Healthy Premature Infants (30 to 36 Weeks Gestation) During First 6 Months of Life

Tests	Day 1 (n)		Day 5 (n)		Day 30 (n)		Day 90 (n)		Day 180 (n)		Adult (n)	
	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B
PT (s)	13.0	(10.6-16.2)*	12.5	(10.0-15.3)*†	11.8	(10.0-13.6)*	12.3	(10.0-14.6)*	12.5	(10.0-15.0)*	12.4	(10.8-13.9)
APTT (s)	53.6	(27.5-79.4)‡	50.5	(26.9-74.1)‡	44.7	(26.9-62.5)	39.5	(28.3-50.7)	37.5	(21.7-53.3)*	33.5	(26.6-40.3)
TCT (s)	24.8	(19.2-30.4)*	24.1	(18.8-29.4)*	24.4	(18.8-29.9)*	25.1	(19.4-30.8)*	25.2	(18.9-31.5)*	25.0	(19.7-30.3)
Fibrinogen (g/L)	2.43	(1.50-3.73)*†‡	2.80	(1.60-4.18)*†‡	2.54	(1.50-4.14)*†	2.46	(1.50-3.52)*†	2.28	(1.50-3.60)†	2.78	(1.56-4.00)
II (u/mL)	0.45	(0.20-0.77)†	0.57	(0.29-0.85)‡	0.57	(0.36-0.95)†‡	0.68	(0.30-1.06)	0.87	(0.51-1.23)	1.08	(0.70-1.46)
V (U/mL)	0.88	(0.41-1.44)*†‡	1.00	(0.46-1.54)	1.02	(0.48-1.56)	0.99	(0.59-1.39)	1.02	(0.58-1.46)	1.06	(0.62-1.50)
VII (U/mL)	0.67	(0.21-1.13)	0.84	(0.30-1.38)	0.83	(0.21-1.45)	0.87	(0.31-1.43)	0.99	(0.47-1.51)*	1.05	(0.67-1.43)
VIII (U/mL)	1.11	(0.50-2.13)*†	1.15	(0.53-2.05)*†‡	1.11	(0.50-1.99)*†‡	1.06	(0.58-1.88)*†‡	0.99	(0.50-1.87)*†‡	0.99	(0.50-1.49)
vWF (U/mL)	1.36	(0.78-2.10)†	1.33	(0.72-2.19)†	1.36	(0.66-2.16)†	1.12	(0.75-1.84)*†	0.98	(0.54-1.58)*†	0.92	(0.50-1.58)
IX (U/mL)	0.35	(0.19-0.65)†‡	0.42	(0.14-0.74)†‡	0.44	(0.13-0.80)†	0.59	(0.25-0.93)	0.81	(0.50-1.20)†	1.09	(0.55-1.63)
X (U/mL)	0.41	(0.11-0.71)	0.51	(0.19-0.83)	0.56	(0.20-0.92)	0.67	(0.35-0.99)	0.77	(0.35-1.19)	1.06	(0.70-1.52)
XI (U/mL)	0.30	(0.08-0.52)†‡	0.41	(0.13-0.69)‡	0.43	(0.15-0.71)‡	0.59	(0.25-0.93)‡	0.78	(0.46-1.10)	0.97	(0.67-1.27)
XII (U/mL)	0.38	(0.10-0.66)‡	0.39	(0.09-0.69)‡	0.43	(0.11-0.75)	0.61	(0.15-1.07)	0.82	(0.22-1.42)	1.08	(0.52-1.64)
PK (U/mL)	0.33	(0.09-0.57)	0.45	(0.26-0.75)†	0.59	(0.31-0.87)	0.79	(0.37-1.21)	0.78	(0.40-1.16)	1.12	(0.62-1.62)
HMWK (U/mL)	0.49	(0.09-0.89)	0.62	(0.24-1.00)‡	0.64	(0.16-1.12)‡	0.78	(0.32-1.24)	0.83	(0.41-1.25)*	0.92	(0.50-1.36)
XIIIa (U/mL)	0.70	(0.32-1.08)	1.01	(0.57-1.45)*	0.99	(0.51-1.47)*	1.13	(0.71-1.55)*	1.13	(0.65-1.61)*	1.05	(0.55-1.55)
XIIIb (U/mL)	0.81	(0.35-1.27)	1.10	(0.68-1.58)*	1.07	(0.57-1.57)*	1.21	(0.75-1.67)	1.15	(0.67-1.63)	0.97	(0.57-1.37)
Plasminogen (CTA, U/mL)	1.70	(1.12-2.48)†‡	1.91	(1.21-2.61)‡	1.81	(1.09-2.53)	2.38	(1.58-3.18)	2.75	(1.91-3.59)‡	3.36	(2.48-4.24)

All factors except fibrinogen and plasminogen are expressed as U/mL, where pooled plasma contains 1.0 U/mL. Plasminogen units are those recommended by the Committee on Thrombolytic Agents (CTA). All values are given as a mean (m) followed by lower and upper boundary encompassing 95% of the population (B). Between 40 and 96 samples were assayed for each value for newborns.

*Values indistinguishable from those of adults.

†Measurements are skewed owing to a disproportionate number of high values. Lower limit which excludes the lower 2.5% of the population is given (B).

‡Values different from those of fullterm infants.

Table 4. Reference Values for Inhibitors of Coagulation in Healthy Premature Infants During First 6 Months of Life

Tests	Day 1		Day 5		Day 30		Day 90		Day 180		Adult	
	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B
AT-III (U/mL)	0.38	(0.14-0.62)‡	0.56	(0.30-0.82)*	0.59	(0.37-0.81)‡	0.83	(0.45-1.21)‡	0.90	(0.52-1.28)‡	1.05	(0.79-1.31)
α_2 M (U/mL)	1.10	(0.56-1.82)†‡	1.25	(0.71-1.77)*	1.38	(0.72-2.04)	1.80	(1.20-2.66)†	2.09	(1.10-3.21)†	0.86	(0.52-1.20)
α_2 AP (U/mL)	0.78	(0.40-1.16)	0.81	(0.49-1.13)*	0.89	(0.55-1.23)‡	1.06	(0.64-1.48)*	1.15	(0.77-1.53)	1.02	(0.68-1.36)
C ₁ INH (U/mL)	0.65	(0.31-0.99)	0.83	(0.45-1.21)	0.74	(0.40-1.24)†‡	1.14	(0.60-1.68)*	1.40	(0.96-2.04)†	1.01	(0.71-1.31)
α_1 AT (U/mL)	0.90	(0.36-1.44)*	0.94	(0.42-1.46)‡	0.76	(0.38-1.12)‡	0.81	(0.49-1.13)*‡	0.82	(0.48-1.16)*	0.93	(0.55-1.31)
HCI (U/mL)	0.32	(0.00-0.60)‡	0.34	(0.00-0.69)*	0.43	(0.15-0.71)	0.61	(0.20-1.11)†	0.89	(0.45-1.40)*†‡	0.96	(0.66-1.26)
Protein C (U/mL)	0.28	(0.12-0.44)*‡	0.31	(0.11-0.51)*	0.37	(0.15-0.59)‡	0.45	(0.23-0.67)‡	0.57	(0.31-0.83)	0.96	(0.64-1.28)
Protein S (U/mL)	0.26	(0.14-0.38)‡	0.37	(0.13-0.61)*	0.56	(0.22-0.90)	0.76	(0.40-1.12)‡	0.82	(0.44-1.20)	0.92	(0.60-1.24)

All values are expressed in U/mL, where pooled plasma contains 1.0 U/mL. All values are given as a mean (m) followed by lower and upper boundary encompassing 95% of the population (B). Between 40 and 75 samples were assayed for each value for the newborn.

*Values indistinguishable from those of adults.

†Measurements are skewed owing to a disproportionate number of high values. Lower limit which excludes the lower 2.5% of the population is given (B).

‡Values different from those of fullterm infants.

Andrew M. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. - PubMed - NCBI. Blood J. 1988;72(5):1651-7.

ANNEXE 4 : Relation entre thrombose et substances infusées sur le KTECC (régressions logistiques conditionnelles simples)

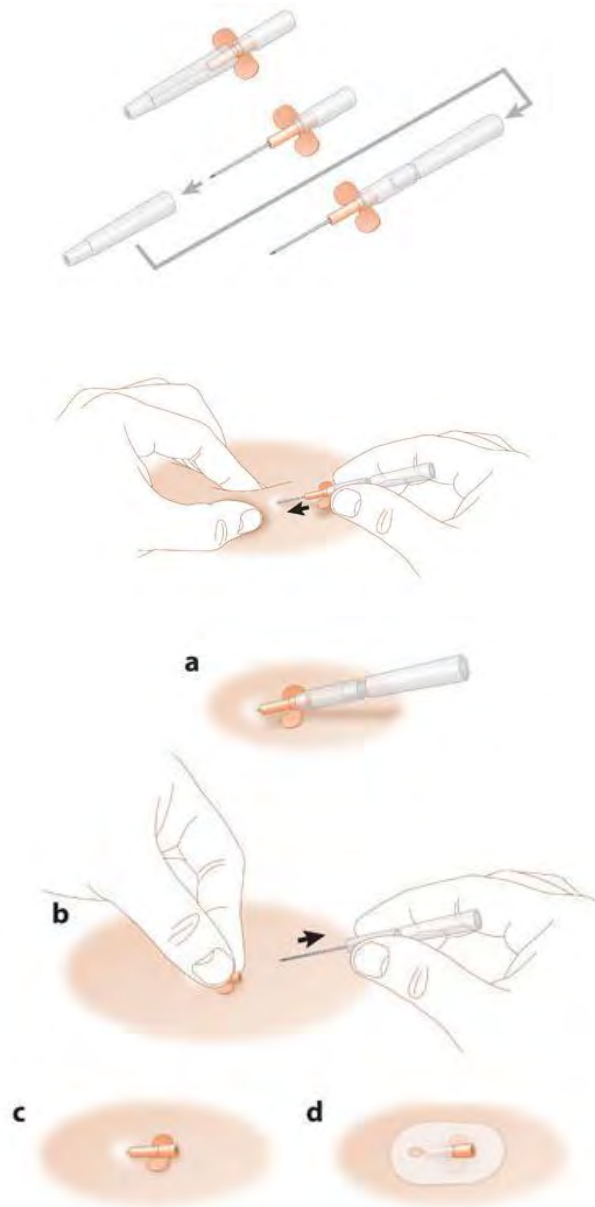
	Total		Cas		Témoins		OR	IC 95%	p
	N	% ou méd [IIQ]	N	% ou méd [IIQ]	N	% ou méd [IIQ]			
Antibiotiques *									
Non	25	40,3	3	21,4	22	45,8	Ref.		
Oui	37	59,7	11	78,6	26	54,2	3,15	[0,72 ; 13,83]	0,128
Vancomycine									
Non	33	52,4	4	28,6	29	59,2	Ref.		
Oui	30	47,6	10	71,4	20	40,8	4,67	[0,92 ; 23,81]	0,063
Pénicilline									
Non	56	88,9	13	92,9	43	87,8	Ref.		
Oui	7	11,1	1	7,1	6	12,2	0,62	[0,07 ; 5,44]	0,666
Céphalosporine									
Non	49	77,8	11	78,6	38	77,6	Ref.		
Oui	14	22,2	3	21,4	11	22,4	0,83	[0,17 ; 3,95]	0,816
Aminoside									
Non	44	69,8	9	64,3	35	71,4	Ref.		
Oui	19	30,2	5	35,7	14	28,6	1,16	[0,32 ; 4,21]	0,817
Flagyl									
Non	59	93,7	12	85,7	47	95,9	Ref.		
Oui	4	6,3	2	14,3	2	4,1	3,63	[0,28 ; 47,15]	0,324
Rifamycine									
Non	61	96,8	14	100	47	95,9	-	-	-
Oui	2	3,2	0	0	2	4,1			
Triflucan									
Non	57	91,9	13	92,9	44	91,7	Ref.		
Oui	5	8,1	1	7,1	4	8,3	0,93	[0,09 ; 9,34]	0,954
Perfusion BiNa pdt période KTECC									
Non	43	69,4	8	57,1	35	72,9	Ref.		
Oui	19	30,6	6	42,9	13	27,1	1,99	[0,57 ; 6,98]	0,284
Concentration									
1,40%	8	42,1	3	50	5	38,5			
4,2% dilué	6	31,6	1	16,7	5	38,5			
4,2% non dilué	5	26,3	2	33,3	3	23,1			
Mode admin									
IVL > 30 min	16	84,2	5	83,3	11	84,6			
IVDL	3	15,8	1	16,7	2	15,4			
Dopram									
Non	45	72,6	10	71,4	35	72,9	Ref.		
Oui	17	27,4	4	28,6	13	27,1	1,05	[0,26 ; 4,35]	0,942

Perfusion d'albumine									
Non	56	90,3	13	92,9	43	89,6	Ref.		
Oui	6	9,7	1	7,1	5	10,4	0,7	[0,08 ; 6,04]	0,743
Transfusion									
Non	40	64,5	11	78,6	29	60,4	Ref.		
Oui	22	35,5	3	21,4	19	39,6	0,4	[0,1 ; 1,62]	0,198
UMFA									
Oui	63	100	14	100	49	100	-	-	-
Osmolarité									
	59	1027 [968 ; 1142]	14	1040 [990 ; 1127]	45	1017 [956 ; 1142]			
<1000	22	37,3	4	28,6	18	40	Ref.		
1000 à 1200	34	57,6	8	57,1	26	57,8	1,26	[0,35 ; 4,59]	0,723
> 1200	3	5,1	2	14,3	1	2,2	-		-
Concentration en Ca									
< 50 mmol/l	28	47,5	4	28,6	24	53,3	Ref.		
50 à 70 mmol/l	19	32,2	5	35,7	14	31,1	2,01	[0,5 ; 8,15]	0,328
> 70mmol/l	12	20,3	5	35,7	7	15,6	3,07	[0,66 ; 14,31]	0,154
Concentration en Ph									
< 40 mmol/l	32	54,2	5	35,7	27	60	Ref.		
40 à 60 mmol/l	15	25,4	3	21,4	12	26,7	1,32	[0,29 ; 5,92]	0,721
> 60 mmol/l	12	20,3	6	42,9	6	13,3	3,53	[0,91 ; 13,74]	0,068
Rapport Ca/Ph maximum									
<1 à 1,3 mmol/l	6	10,2	1	7,1	5	11,1	Ref.		
1,3 à 1,6 mmol/l	40	67,8	9	64,3	31	68,9	1,42	[0,15 ; 13,27]	0,759
>1,6 mmol/l	13	22	4	28,6	9	20	2,25	[0,17 ; 29,62]	0,537
Rapport Ca/Ph minimum									
< 0,8	5	8,5	1	7,1	4	8,9	Ref.		
0,8 à 1,1	15	25,4	3	21,4	12	26,7	0,66	[0,05 ; 9,07]	0,755
> 1,1	39	66,1	10	71,4	29	64,4	1,23	[0,11 ; 13,35]	0,864

UMFA : nutrition parentérale

ANNEXE 5 : Insuflon®

L'insuflon® est un petit cathéter sous-cutané à demeure de 25 G, 18 mm de long. Son espace mort est de 0,0075 ml. Il peut être laissé en place entre 7 à 10 jours maximum (106).



BIBLIOGRAPHIE

1. Webre DR, Arens JF. Use of cephalic and basilic veins for introduction of central venous catheters. *Anesthesiology*. 1973 Apr;38(4):389–92.
2. Ringuier B, Jeudy C, Le Rolle T, Chapotte C, Monrigal J-P, Rod B, et al. Abords veineux chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. *EMC - Anesthésie - Réanimation* 2007:1–26 [Article 36-742-A-10]
3. Hoshal VL. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1975 May;110(5):644–6.
4. Durand M, Ramanathan R, Martinelli B, Tolentino M. Prospective Evaluation of Percutaneous Central Venous Silastic Catheters in Newborn Infants With Birth Weights of 510 to 3,920 Grams. *Pediatrics*. 1986 Aug 1;78(2):245–50.
5. Dolcourt JL, Bose CL. Percutaneous Insertion of Silastic Central Venous Catheters in Newborn Infants. *Pediatrics*. 1982 Sep 1;70(3):484–6.
6. Crowley JJ, Pereira JK, Harris LS, Becker CJ. Peripherally inserted central catheters: experience in 523 children. *Radiology*. 1997 Sep;204(3):617–21.
7. Chait PG, Ingram J, Phillips-Gordon C, Farrell H, Kuhn C. Peripherally inserted central catheters in children. *Radiology*. 1995 Dec;197(3):775–8.
8. Gall O. Abord veineux chez l'enfant [en ligne]. 2003, [consulté le 30/06/15]; Disponible : <http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca03/html/>.
9. Chathas MK, Paton JB, Fisher DE. Percutaneous central venous catheterization. Three years' experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* 1960. 1990 Nov;144(11):1246–50.
10. Janes M, Kalyn A, Pinelli J, Paes B. A randomized trial comparing peripherally inserted central venous catheters and peripheral intravenous catheters in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg*. 2000 Jul;35(7):1040–4.
11. Goutail-Flaud MF, Sfez M, Berg A. Central Venous Catheter-Related Complications in Newborns and Infants: A 587- Case Survey. *J Pediatr Surg*. 1991 Jun;26(6):645–50.
12. Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complications of peripherally inserted central venous catheter in Japanese neonatal intensive care units. *Pediatr Int*. 2013 Apr;55(2):185–9.
13. Hausdorf G, Bitzan M, Commentz J, Seitz C, Stegner H, Stern M, et al. Intra-atrial malpositions of Silastic catheters in newborns. *Crit Care Med*. 1987 Apr;15(4):308–9.

14. Racadio JM, Doellman DA, Johnson ND, Bean JA, Jacobs BR. Pediatric Peripherally Inserted Central Catheters: Complication Rates Related to Catheter Tip Location. *Pediatrics*. 2001 Feb 1;107(2):E28.
15. Veldman A, Nold MF, Michel-Benke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1337-48.
16. Schmidt B, Andrew M. Neonatal Thrombosis: Report of a Prospective Canadian and International Registry. *Pediatrics*. 1995 Nov 1;96(5):939-43.
17. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 May;76(3):F163-7.
18. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001 Nov 1;139(5):676-81.
19. Amankwa EK, Atchison CM, Arlikar. Risk factors for hospital associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res*. 2014 Aug;134(2):305-9.
20. Shah PS, Kalyn A, Satodia P, Dunn MS, Parvez B, Daneman A, et al. A Randomized, Controlled Trial of Heparin Versus Placebo Infusion to Prolong the Usability of Peripherally Placed Percutaneous Central Venous Catheters (PCVCs) in Neonates: The HIP (Heparin Infusion for PCVC) Study. *Pediatrics*. 2007 Jan 1;119(1):e284-91.
21. Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, Cotten CM, Benjamin DK. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.
22. Dubois J, Rypens F, Garel L, David M, Lacroix J, Gauvin F. Incidence of deep vein thrombosis related to peripherally inserted central catheters in children and adolescents. *Can Med Assoc J*. 2007 Nov 6;177(10):1185-90.
23. Haddad H, Lee K-S, Higgins A, McMillan D, Price V, El-Naggar W. Routine Surveillance Ultrasound for the Management of Central Venous Catheters in Neonates. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):118-22.
24. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990;12(1):95-104.
25. Guzzetta NA, Miller BE. Principles of hemostasis in children: models and maturation. *Paediatr Anaesth*. 2011 Jan;21(1):3-9.
26. Tchernia G, Dreyfus M, Huchet J, Pinon F. Hématologie néonatale. *EMC-Hématologie* 1990:1-0 [Article 13-050-A-20]

27. Roschitz B, Sudi K, Köstenberger M, Muntean W. Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. *Acta Paediatr.* 2001 Jun;90(6):664–70.
28. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost.* 1990 Feb 19;63(1):27–30.
29. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood.* 1987 Jul;70(1):165–72.
30. Andrew M. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood J.* 1988;72(5):1651–7.
31. Schmidt B, Mitchell L, Ofosu FA, Andrew M. Alpha-2-macroglobulin is an important progressive inhibitor of thrombin in neonatal and infant plasma. *Thromb Haemost.* 1989 Dec 29;62(4):1074–7.
32. Shah JK, Mitchell LG, Paes B, Ofosu FA, Schmidt B, Andrew M. Thrombin inhibition is impaired in plasma of sick neonates. *Pediatr Res.* 1992 Apr;31(4 Pt 1):391–5.
33. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Jacobson LJ, Marlar RA. Severe neonatal protein C deficiency: Prevalence and thrombotic risk. *J Pediatr.* 1991 Nov;119(5):793–8.
34. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009 Sep;23(5):225–9.
35. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):180–90.
36. Schmidt B. The etiology, diagnosis and treatment of thrombotic disorders in newborn infants: A call for international and multi-institutional studies. *Semin Perinatol.* 1997 Feb;21(1):86–9.
37. Chen K, Agarwal A, Tassone MC, Shahjahan N, Walton M, Chan A, et al. Risk factors for central venous catheter-related thrombosis in children: a retrospective analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Jun;27(4):384–8.
38. Demirel N, Aydin M, Zenciroglu A, Bas AY, Yarali N, Okumus N, et al. Neonatal thrombo-embolism: risk factors, clinical features and outcome. *Ann Trop Paediatr.* 2009 Dec;29(4):271–9.
39. Ma M, Garingo A, Jensen AR, Bliss D, Friedlich P. Complication risks associated with lower versus upper extremity peripherally inserted central venous catheters in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2015 Apr;50(4):556–8.
40. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgested J, Hundborg HH, Kristensen SR, Johnsen SP. Infant, obstetrical and maternal characteristics associated with

- thromboembolism in infancy: a nationwide population-based case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Nov;97(6):F417–22.
41. Mehta S, Connors AF, Danish EH, Grisoni E. Incidence of thrombosis during central venous catheterization of newborns: A prospective study. *J Pediatr Surg.* 1992 Jan;27(1):18–22.
 42. Ulloa-Ricardez A, Romero-Espinoza L, Estrada-Loza Mde J, González-Cabello HJ, Núñez-Enríquez JC. Risk Factors for Intracardiac Thrombosis in the Right Atrium and Superior Vena Cava in Critically III Neonates who Required the Installation of a Central Venous Catheter. *Pediatr Neonatol.* 2016 Aug;57(4):288-94.
 43. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001 Apr;23(3):159–64.
 44. Wakefield A, Cohen Z, Rosenthal A, Craig M, Jeejeebhoy KN, Gotlieb A, et al. Thrombogenicity of total parenteral nutrition solutions: II. Effect on induction of endothelial cell procoagulant activity. *Gastroenterology.* 1989 Nov;97(5):1220–8.
 45. Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, Meade G, Craft T, Nichols K. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991 Dec;15(6):608–11.
 46. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Oct;34(5):542–5.
 47. Nowak-Göttl U, Dübbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr.* 1997 Oct;131(4):608–12.
 48. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol.* 2007 Aug;27(8):490–5.
 49. Thom K, Male C, Mannhalter C. No impact of endogenous prothrombotic conditions on the risk of central venous line-related thrombotic events in children: results of the KIDCAT study (KIDs with Catheter Associated Thrombosis). *J Thromb Haemost.* 2014 Oct;12(10):1610–5.
 50. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, 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 Apr;87(4):593–8.
 51. David M, Manco-Johnson M, Andrew M. Diagnosis and treatment of venous

- thromboembolism in children and adolescents. On behalf of the Subcommittee on Perinatal Haemostasis of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995 Aug;74(2):791-2.
52. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, Way C, Mernagh J, Schmidt B. Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters. *J Pediatr.* 2002 Jan;140(1):131-4.
 53. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-801S.
 54. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1;49(1):1-45.
 55. Filippi L, Palermo L, Pezzati M, Dani C, Matteini M, De Cristofaro MT, et al. Paradoxical embolism in a preterm infant. *Dev Med Child Neurol.* 2004 Oct;46(10):713-6.
 56. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):887S - 968S.
 57. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001 Jan;119(1 Suppl):64S - 94S.
 58. Antman EM, Handin R. Low-Molecular-Weight Heparins. *Circulation.* 1998 Jul 28;98(4):287-9.
 59. Zhao D, Sang Q, Cui H. Preparation and evaluation a new generation of low molecular weight heparin. *Biomed Pharmacother.* 2016 Apr;79:194-200.
 60. Gerotziafas GT, Petropoulou AD, Verdy E, Samama MM, Elalamy I. Effect of the anti-factor Xa and anti-factor IIa activities of low-molecular-weight heparins upon the phases of thrombin generation. *J Thromb Haemost.* 2007 May;5(5):955-62.
 61. Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. *EMC-Hématologie* 2010:1-12 [Article13-022-D-10]
 62. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993 Nov 1;119(9):874-81.

63. Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, Vegh P, Mitchell D, Marzinotto V, et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. *Thromb Haemost.* 2005 Dec;94(6):1164-71.
64. Malowany JI, Knoppert DC, Chan AK, Pepelassis D, Lee DSC. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: experience over 8 years. *Pharmacotherapy.* 2007 Sep;27(9):1263-71.
65. Streif W. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Sep 1;88(5):365F - 370.
66. Michaels LA, Gurian M, Hegyi T, Drachtman RA. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):703-7.
67. Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, Lee DSC, Wu J, McCusker P, et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: A call for a higher dose for neonates. *Thromb Res.* 2008 Jan;122(6):826-30.
68. eVIDAL [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Disponible: <https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/showProduct.html?productId=10309>
69. Greene LA, Law C, Jung M, Walton S, Ignjatovic V, Monagle P, et al. Lack of anti-factor Xa assay standardization results in significant low molecular weight heparin (enoxaparin) dose variation in neonates and children. *J Thromb Haemost JTH.* 2014 Sep;12(9):1554-7.
70. Ho SH, Wu JK, Hamilton DP, Dix DB, Wadsworth LD. An assessment of published pediatric dosage guidelines for enoxaparin: a retrospective review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Sep;26(9):561-6.
71. Trame MN, Mitchell L, Krümpel A, Male C, Hempel G, Nowak-Göttl U. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Haemost JTH.* 2010 Sep;8(9):1950-8.
72. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dose finding study. *J Pediatr.* 1996 Mar;128(3):313-8.
73. Michelson AD, Bovill E, Monagle P, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest.* 1998 Nov;114(5 Suppl):748S - 769S.
74. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):21-9.
75. Obaid L, Byrne PJ, Cheung P-Y. Compartment syndrome in an ELBW infant receiving low-molecular-weight heparins. *J Pediatr.* 2004 Apr;144(4):549.

76. Nowak-Göttl U, Bidlingmaier C, Krümpel A, Göttl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153(6):1120–7.
77. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2008 Apr 16,(2):CD002772
78. Revel-Vilk S, Sharathkumar A, Massicotte P, Marzinotto V, Daneman A, Dix D, et al. Natural history of arterial and venous thrombosis in children treated with low molecular weight heparin: a longitudinal study by ultrasound. *J Thromb Haemost*. 2004 Jan;2(1):42–6.
79. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of Pediatric Thromboembolic Disease: A Report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000 Jun;47(6):763–6.
80. Kahn SR, Ginsberg JS. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev*. 2002 Sep;16(3):155–65.
81. Barnes C. Post-thrombotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2002 Mar 1;86(3):212–4.
82. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, Crowther M, Kenet G, Nowak-Göttl U, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica*. 2010 Nov 1;95(11):1952–9.
83. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V, Bauman M, Massicotte P, Andrew M, et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res*. 2003 Jan;111(4-5):227–33.
84. Manco-Johnson MJ. Postthrombotic syndrome in children. *Acta Haematol*. 2006;115(3-4):207–13.
85. Kumar R, Rodriguez V, Matsumoto JMS, Khan SP, Weaver AL, McBane RD, et al. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):546–51.
86. Zupan Simunek V. Asphyxie périnatale à terme : diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection. *Arch Pédiatrie*. 2010 May;17(5):578–82.
87. Infections liées aux catheters veineux centraux en Réanimation. *Réan. Urg*,1994,3(3bis):321_330 [en ligne]. 2002 [consulté le 19/04/16]. Disponible : sfar.org/infections-liees-aux-catheters-veineux-centraux-en-reanimation-2/
88. Wrightson DD. Peripherally inserted central catheter complications in neonates with upper versus lower extremity insertion sites. *Adv Neonatal Care*. 2013 Jun;13(3):198–204.

89. Hoang V, Sills J, Chandler M, Busalani E, Clifton-Koeppel R, Modanlou HD. Percutaneously inserted central catheter for total parenteral nutrition in neonates: complications rates related to upper versus lower extremity insertion. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1152-9.
90. Falagas ME, Vardakas KZ, Athanasiou S. Intravenous heparin in combination with antibiotics for the treatment of deep vein septic thrombophlebitis: a systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2007 Feb 28;557(2-3):93-8.
91. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Murthy P. Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Mar;25(2):97-106.
92. Male C, Julian JA, Massicotte P, Gent M, Mitchell L. PROTEKT Study Group. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost*. 2005 Sep;94(3):516-21.
93. Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2015 Sep;42(3):651-73.
94. Heller C, Nowak-Göttl U. Maternal thrombophilia and neonatal thrombosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Jun;16(2):333-45.
95. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol*. 2000 Nov;111(2):534-9.
96. Robinson CA, Sawyer JE. Y-site compatibility of medications with parenteral nutrition. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009 Jan;14(1):48-56.
97. Stabilis 4.0 [en ligne]. [consulté le 21 août 2016]. Disponible : <http://www.stabilis.org/>
98. Obeng E., Harney K., Moniz T., Arnold A., Neufeld E., Trenor C. Pediatric Heparin-Induced Thrombocytopenia: Prevalence, Thrombotic Risk, and Application of the 4Ts Scoring System. *J Pediatr* 2015 Jan; 166 (1):144-50.
99. David M, Noizet-Yverneau O, Desmet L. Thromboses. In: Urgences et soins intensifs pédiatriques. 2è édition. Elsevier Masson; 2007. p. 527-46.
100. Lulic-Botica M, Rajpurkar M, Sabo C, Tutag-Lehr V, Natarajan G. Fluctuations of anti-Xa concentrations during maintenance enoxaparin therapy for neonatal thrombosis: Anti-Xa fluctuations during enoxaparin therapy. *Acta Paediatr*. 2012 Apr;101(4):e147-50.
101. Vieira A, Berry L, Ofosu F, Andrew M. Heparin sensitivity and resistance in the neonate: an explanation. *Thromb Res*. 1991 Jul 1;63(1):85-98.
102. Andrew M, Ofosu F, Schmidt B, Brooker L, Hirsh J, Buchanan MR. Heparin

- clearance and ex vivo recovery in newborn piglets and adult pigs. *Thromb Res.* 1988 Dec 15;52(6):517-27.
103. Schmidt B, Buchanan MR, Ofosu F, Brooker L, Hirsh J, Andrew M. Antithrombotic properties of heparin in a neonatal piglet model of thrombin-induced thrombosis. *Thromb Haemost.* 1988 Oct 31;60(2):289-92.
 104. Diaz R, Moffett BS, Karabinas S, Guffrey D, Mahoney DH, Yee DL. Antithrombin Concentrate Use in Children Receiving Unfractionated Heparin for Acute Thrombosis. *J Pediatr.* 2015 Sep;167(3):645-9.
 105. Corder A, Held K, Oschman A. Retrospective evaluation of antithrombin III supplementation in neonates and infants receiving enoxaparin for treatment of thrombosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Jun;61(6):1063-7.
 106. Clinical Guidelines (Nursing): Subcutaneous catheter devices management of insuflon and BD safTIntima devices [en ligne]. [consulté le 9 août 2016]; Disponible: http://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/Subcutaneous_Catheter_devices_Management_of_Insuflon_and_BD_SafTIntima_devices/

Thromboses néonatales sur cathéters épicutanéocaves : évaluation rétrospective des facteurs de risque, du traitement et de l'évolution à partir de 14 cas entre 2013 et 2014.

INTRODUCTION : Les cathéters épicutanéocaves (KTECC) s'intègrent dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés, offrant un abord parentéral prolongé, mais sont responsables de la grande majorité des cas de thromboses néonatales. Une augmentation inhabituelle de ces thromboses a été constatée entre 2013 et 2014 dans l'Unité de Néonatalogie de Toulouse.

OBJECTIFS : L'objectif principal était d'identifier les facteurs associés à la survenue de thromboses chez les nouveau-nés équipés de ce type de cathéter. Les objectifs secondaires étaient de décrire les modalités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de chaque nouveau-né avec une thrombose.

MATERIELS ET METHODES : Etude rétrospective monocentrique avec inclusion des nouveau-nés hospitalisés, équipés d'un cathéter épicutanéocave et ayant présenté une thrombose veineuse et de leurs témoins, entre 2013 et 2014.

RESULTATS : Quatorze cas et 49 témoins ont été inclus, avec un âge gestationnel moyen de $29,3 \pm 1,7$ SA et un poids de naissance moyen de 1044 ± 170 g. Le principal facteur de risque de thrombose était la position non centrale de l'extrémité distale du KTECC ($p = 0,026$). Un antécédent infectieux avait tendance à être associé à la survenue d'une thrombose ($p = 0,076$). Les 14 cas, dont 13 symptomatiques, ont été traités par enoxaparine et/ou tinzaparine, pendant une durée moyenne de $59 \pm 24,9$ jours. Une activité anti-Xa thérapeutique (0,5 à 1) était obtenue chez 50% des nouveau-nés. Soixante quatre pour cent ont évolué vers une reperméabilisation, totale ou partielle, et 36% ont présenté un syndrome post thrombotique peu sévère.

CONCLUSION : Les résultats de l'étude cas-témoins confirment l'importance d'un bon positionnement de l'extrémité distale du KTECC pour limiter les complications. Ceux de l'étude descriptive ont illustré la nécessité de mettre en place un protocole de prise en charge des thromboses néonatales sur KTECC.

Neonatal thrombosis related to peripherally inserted central venous catheter: restrospective evaluation of risk factors, management and outcome in 14 neonates between 2013 and 2014.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique - Pédiatrie

MOTS-CLÉS : Thrombose - Nouveau-né- Cathéter épicutanéocave - Facteurs de risque - Traitement anticoagulant

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Isabelle GLORIEUX