

Reçu le :
17 décembre 2010
Accepté le :
20 janvier 2011

Traitement anticoagulant des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant et du nouveau-né. Les recommandations de la Société française de neurologie pédiatrique (SFNP)

Anticoagulant treatment for cerebral venous thromboses in children and newborns. French Society of Pediatric Neurology guidelines

A. Lebas^{a,b}, S. Chabrier^{c,*}, M. Tardieu^b, M. Kossorotoff^d

^a Service de neurophysiologie, hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen, 76031 Rouen, France

^b Service de neurologie pédiatrique, hôpital Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 94275 Le-Kremlin-Bicêtre, France

^c Inserm, CIE3, service de médecine physique et réadaptation pédiatrique, hôpital Bellevue, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^d Service de neuropédiatrie, hôpital Necker, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Summary

Anticoagulation is recommended in the acute phase of cerebral venous thrombosis in adults, then for 3–12 months. In children, 2 consensus reports published in 2008 also recommend use of anticoagulants, whereas conclusions diverge for newborns. These consensus reports are based on observational studies, authors' experience, and comparisons with adult pathology. In view of the original studies published since then, the French Society of Pediatric Neurology (*Société française de neurologie pédiatrique* [SFNP]) wished to update the level of evidence and the knowledge in this domain. The results from the analysis of the literature show that anticoagulation is widely used in pediatrics. It is well-tolerated in children (class I, level of evidence B) and probably in the newborn (class IIa, level of evidence B). In the acute phase of cerebral venous thrombosis, anticoagulation is probably effective in reducing the risk of death in children (class IIa, level of evidence B). It is not possible to draw a conclusion on newborns (class IIb). Over the longer term, anticoagulation is effective in reducing the risk of recurrence (class I, level of evidence B). Since this risk is highly dependent on a number of individual factors (the main ones being the child's age, the cause of the thrombosis, and the kinetics of the sinus recanalization), the duration of anticoagulation should be analyzed individually (class I,

Résumé

L'anticoagulation est recommandée à la phase aiguë, puis pour une durée de 3 à 12 mois, comme traitement des thromboses veineuses cérébrales de l'adulte. Chez l'enfant, 2 consensus professionnels, parus en 2008, recommandent également l'usage des anticoagulants, tandis que les conclusions divergent chez le nouveau-né. Ces consensus sont basés sur des études observatoires, l'expérience des auteurs et l'analogie avec la pathologie d'adulte. À la vue des études originales publiées depuis, la Société française de neurologie pédiatrique (SFNP) a souhaité actualiser le niveau de preuve de ces connaissances. Il ressort de l'analyse bibliographique que l'anticoagulation est largement utilisée en pédiatrie. Elle est bien tolérée chez l'enfant (classe I, niveau d'évidence B) et probablement chez le nouveau-né (classe IIa, niveau d'évidence B). À la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales, l'anticoagulation est probablement efficace pour réduire le risque de décès et de séquelles chez l'enfant (classe IIa, niveau d'évidence B). Il n'est pas possible de conclure chez le nouveau-né (classe IIb). À plus long terme, l'anticoagulation est efficace pour réduire le risque de récurrence (classe I, niveau d'évidence B). Ce risque étant très dépendant de nombreux facteurs individuels (dont les principaux sont l'âge de l'enfant, la cause de la thrombose et la cinétique de recanalisation du sinus), la durée de

* Auteur correspondant.

e-mail : stephane.chabrier@chu-st-etienne.fr

level of evidence B). All in all, the convergence of the results, the physiopathologic arguments, and the concordance with the data on adult patients has led to the following recommendations: in the absence of a contra-indication, it is reasonable to propose anticoagulation in the acute phase of cerebral venous thrombosis in children. Prolonging this treatment for 3–6 months is indicated depending on the number of individual factors. In the absence of a contra-indication, anticoagulation may be considered individually in the acute phase of cerebral venous thrombosis in newborns for 6–12 weeks.

1. Introduction

Le domaine de la pathologie cérébrovasculaire est dénué d'études interventionnelles randomisées chez l'enfant, excepté pour la prévention des infarctus artériels chez le drépanocytaire. Des consensus professionnels sont, néanmoins, régulièrement actualisés [1–3]. Ils sont basés sur les études observatoires, l'expérience des experts et l'analogie avec la pathologie d'adultes.

C'est le cas du traitement anticoagulant pour les thromboses veineuses cérébrales. L'argumentaire physiopathologique est de limiter l'extension du thrombus et de favoriser son délitement afin d'accélérer la recanalisation. Les principaux effets indésirables craints sont la survenue d'une hémorragie systémique et l'extension de l'hémorragie parenchymateuse, fréquemment associée aux infarctus veineux. Néanmoins, l'origine principale du saignement étant la surpression créée par l'occlusion veineuse d'aval, c'est dans cette situation qu'il paraît le plus logique de lever l'obstacle. Chez l'adulte, la balance bénéfice–risque est en faveur de l'anticoagulation, y compris en cas d'hémorragie intracrânienne préexistante [4]. L'anticoagulation est aussi recommandée à quelques nuances près chez l'enfant par les derniers consensus (2008) des revues Chest et Stroke [2,3]. À la vue des études originales publiées depuis, la SFNP a souhaité, par l'intermédiaire de sa commission neurovasculaire, actualiser le niveau de preuve des connaissances afin d'établir des recommandations professionnelles sur les questions suivantes :

- la sécurité de l'anticoagulation est-elle établie à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant ?
- si oui, l'efficacité de l'anticoagulation est-elle établie à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant ?
- si oui, avec quelle molécule et pour quelle durée ?
- mêmes questions chez les nouveau-nés.

2. Patients et méthodes

L'argumentaire du groupe de travail (*annexe 1*) s'appuie sur l'analyse bibliographique des séries de thromboses veineuses

l'anticoagulation doit être analysée individuellement (classe I, niveau d'évidence B). Au total, la convergence des résultats, l'argumentaire physiopathologique et la concordance avec les données concernant les patients adultes conduisent aux recommandations suivantes : en l'absence de contre-indication, il est raisonnable de proposer une anticoagulation à dose hypocoagulante à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant. Il est justifié de prolonger ce traitement pendant 3 à 6 mois en fonction de nombreux facteurs individuels. En l'absence de contre-indication, une anticoagulation à dose hypocoagulante peut se discuter individuellement à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales chez le nouveau-né pour une durée de 6 à 12 semaines.

cérébrales de l'enfant et du nouveau-né publiées en anglais et dans lesquelles l'effet de l'anticoagulation est analysable. La recherche a été réalisée pour les années 1950 à 2010 à partir des bases de données *Pubmed*, *Ovid Medline*, *Ovid Medline in Progress*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* et *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Les mots clés étaient : *cerebral venous* (ou *sinovenous*) *thrombosis* et *management* ou *treatment*. Les critères d'inclusion étaient : séries strictement pédiatriques (*all child* ou *0–18 ans*), prospectives ou rétrospectives, contrôlées ou non contrôlées, uni- ou multicentriques. Les critères d'exclusion étaient : articles de revues, cas cliniques ou séries de moins de 5 patients. Trente-neuf références ont été trouvées dans la base *Pubmed*. Vingt et une n'ont pas été retenues parce qu'incluant essentiellement des adultes ou traitant de sujets annexes. Dix concernant la population pédiatrique ont été exclues parce qu'elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion. Au total, 8 articles ont été retenus. Cent-seize références ont été trouvées dans les bases *Medline* et *Cochrane*. Cinquante-quatre n'ont pas été retenues parce que concernant majoritairement les adultes. Dans la population pédiatrique : 13 ne traitaient pas directement du traitement, 29 étaient des cas cliniques ou des séries de moins de 5 patients, 9 étaient des revues, éditoriaux ou opinion, 2 n'étaient pas en Anglais et une était redondante. Au total, 8 articles ont été retenus, dont 6 communs avec le groupe précédent. L'analyse a été complétée par la lecture des références de ces articles et de celles des revues pédiatriques sur le sujet, permettant d'ajouter 8 articles. Le total est de 18 références uniques [5–22]. Toutes les études sont observatoires. La grande majorité est rétrospective. Le niveau de preuve et la terminologie des recommandations ont été établis à partir de l'algorithme proposé par l'American Heart Association (*annexe 2*) [3]. Un panel d'experts francophones reconnus dans le domaine de la neurologie pédiatrique (Brigitte Chabrol, Joël Fluss, François Rivier) et néonatale (Stéphane Marret, Sylvie Nguyen The Tich), de la pathologie cérébrovasculaire de l'adulte (Marie-Germaine Bousser), du maniement de l'anticoagulation chez l'enfant (Marie Dreyfus) et de la méthodologie des revues de la littérature et méta-analyses (Silvy Laporte) (*annexe 1*) a été chargé de valider ou

modifier le texte. Il n'appartient pas à la présente revue de discuter l'épidémiologie, la présentation clinique, la prise en charge de la cause et des complications (épilepsie, hypertension intracrânienne...), ni le traitement non anticoagulant (incluant la thrombolyse et la thrombectomie) des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant. La gestion pratique de l'anticoagulation est proposée en [annexe 3](#). Des recommandations francophones sur la prise en charge réanimatoire de l'accident vasculaire cérébral de l'enfant et de l'adulte viennent de paraître [23].

3. Thromboses veineuses cérébrales chez le nourrisson et l'enfant

3.1. Tolérance du traitement anticoagulant

Depuis les années 1990, une très large majorité d'enfants ayant une thrombose veineuse cérébrale a reçu un traitement anticoagulant ([tableau I](#)). Toutes ces études sont observatoires et le choix du traitement était laissé à l'appréciation du praticien. Néanmoins, le protocole le plus souvent utilisé

Tableau I

Complications de l'anticoagulation dans les thromboses veineuses cérébrales de l'enfant à partir des séries de la littérature.

	Origine et dates d'inclusion	Nombre de patients anticoagulés/total			Enfants avec hémorragie intracrânienne traités/total		Complications de l'anticoagulation
		Enfants	Nouveaux-nés	Total	Enfants	Nouveaux-nés	
De Veber, 1998	Toronto 1992–1996	?	?	22/30 (73 %)	0	0	Une hémorragie intracrânienne silencieuse
De Veber, 2001	Canada 1992–1997	60/91 (66 %)	25/69 (36 %)	85/160 (53 %)	?	?	« Nos résultats suggèrent que l'anticoagulation n'est pas associée à la survenue d'épisodes hémorragiques sérieux chez des patients sélectionnés »
Moharir, 2010	Toronto 1992–2005	61/79 (77 %)	38/83 (46 %)	99/162 (61 %)	15/25 (60 %)	21/59 (36 %)	Pas de décès ni de complication hémorragique systémique majeure. Huit pour cent des nouveau-nés et 5 % des enfants ont eu une hémorragie intracrânienne majeure sous traitement vs 3 % des nouveau-nés et aucun enfant sans traitement Quatre hémorragies intracrâniennes mineures
Heller, 2003	Allemagne 1995–2002	7/109	7/40	131/149 (88 %)	?	?	Pas de complication hémorragique majeure
Kenet, 2004	Israël 1996–2003	33/38 (87 %)	4/8 (50 %)	37/46 (80 %)	?	?	Une hémorragie intracrânienne majeure chez un nouveau-né
Sébire, 2005	Europe 1990–2002	18/42 (tous > 3 semaines ; 43 %)			6/18 (33 %)	–	Pas d'extension de l'hémorragie chez les 6 enfants avec hémorragie intracrânienne préexistante
Kenet, 2007	Europe + Israël 1996–2005	7/321	7/75	250/396 (63 %)	10/33 (30 %)	10/33 (30 %)	Deux hémorragies intracrâniennes majeures (un nouveau-né et un enfant). Une thrombopénie induite par l'héparine
Barnes, 2004	Melbourne 1995–2001	10/16 (63 %)	0	10/16	?	–	Pas de complication hémorragique rapportée

Tableau I (Suite)

	Origine et dates d'inclusion	Nombre de patients anticoagulés/total			Enfants avec hémorragie intracrânienne traités/total		Complications de l'anticoagulation
		Enfants	Nouveaux-nés	Total	Enfants	Nouveaux-nés	
Bonduel, 2006	Argentine 1992–2004	26/38 (68 %)	0	26/38	0	–	Pas de complication hémorragique majeure rapportée
Wasay, 2008	États-Unis 1992–2001	?/45	?/25	15/70 (21 %)	?	?	?
Gentilomo, 2008	Padoue 2000–2004	4/6 (67 %)	2/5 (40 %)	6/11 (55 %)	?	?	Pas de complication hémorragique rapportée
Mallick, 2009	Bristol 1997–2005	21/21 (100 %)	0	21/21	1/21 (5 %)	–	Pas de complication hémorragique rapportée
Vieira, 2010	Portugal 2001–2007	36/47 (77 %)	0/6	36/53 (68 %)	?	?	?
Grunt, 2010	Suisse 2000–2010	38/44 (86 %)	7/21 (33 %)	45/65 (69 %)	Oui, mais détails non précisés		
Fitzgerald, 2006	États-Unis 1986–2005	0	3/42 (7 %)	3/42	–	?	?
Kersbergen, 2009	Utrecht 2003–2008	0	7/10 (70 %)	7/10	–	7/10 (70 %)	Extension de l'hémorragie intracrânienne chez un nouveau-né non traité. Pas d'autre complication hémorragique rapportée
Berfelo, 2010	Pays-Bas 1999–2009	0	22/52 (42 %)	22/52	Oui, mais détails non précisés		Pas de complication hémorragique rapportée
Jordan, 2010	IPSS 2003–2007	0	43/81 (53 %)	43/81	–	17/38 (45 %)	Pas de complication aiguë rapportée (mais les auteurs précisent qu'ils ne sont pas sûrs du retour d'information)

Toutes les études sont observatoires. Les séries provenant des mêmes régions géographiques : De Veber/Moharir, Heller/Sébire/Kennet, Kersbergen/Berfelo incluent des patients communs. Le protocole généralement proposé était une héparinothérapie à la phase aiguë (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) à dose anticoagulante relayée par antivitamines K pour 3 à 6 mois sauf pour les enfants des études néerlandaises et italienne traités par héparine de bas poids moléculaire pendant 3 mois. IPSS : International Pediatric Stroke Study.

était une anticoagulation à la phase aiguë par héparine non fractionnée (temps de céphaline activé [TCA] cible : 60–85 s) ou de bas poids moléculaire (Anti-Xa cible : 0,4–1,0 U/mL), suivie d'un traitement par antivitamine K (*International normalized ratio* [INR] cible : 2 à 3) ou par le maintien de l'héparinothérapie sous-cutanée pour une durée habituelle de 6 mois [6–9,11,20]. Ces intervalles thérapeutiques ont été établis à partir des normes utilisées pour les adultes. Il existe, cependant, de nombreuses interrogations sur leur pertinence chez le jeune enfant et ces référentiels pourraient évoluer [24,25]. Néanmoins, en l'absence de critères nouveaux, ce sont ceux que nous continuons à utiliser ici. Les auteurs ne mentionnent pas de complication hémorragique systémique ou cérébrale cliniquement significative chez les patients anticoagulés. Néanmoins, la présence d'une hémorragie

intracrânienne était une contre-indication au traitement dans les séries les plus anciennes. Ce n'est pas le cas de la première cohorte européenne dans laquelle 6 enfants sur 18, traités par héparine à la phase aiguë, avaient une hémorragie parenchymateuse préexistante. Tous ont survécu à l'épisode initial et aucun n'a eu d'extension de l'hémorragie (un enfant avec syndrome néphrotique congénital est décédé après une nouvelle thrombose veineuse cérébrale hémorragique sous traitement anticoagulant) [10]. Les auteurs ne précisent pas l'évolution à long terme des 5 survivants tandis qu'ils signalent que parmi les 6 enfants non anticoagulés du fait de la préexistence d'une hémorragie, 1 est décédé et 3 ont gardé des séquelles importantes. En conséquence, les consensus actuels recommandent l'utilisation des anticoagulants pour le traitement des thromboses veineuses cérébrales de

l'enfant [2,3]. À noter que l'American College of Chest Physicians suggère « pour les enfants avec hémorragie significative une surveillance radiologique du thrombus entre j5 et j7 et d'anticoaguler en cas d'extension de celui-ci ». Cette recommandation porte à discussion. Tout d'abord, parce que le terme significatif n'est pas défini. Par ailleurs, parce que la principale cause d'hémorragie est l'occlusion veineuse elle-même. Depuis ces recommandations, une importante série monocentrique a confirmé l'utilisation fréquente des anticoagulants dans les thromboses veineuses cérébrales de l'enfant (61/79), y compris en cas d'hémorragie intracrânienne (15/25) [19]. Il n'y a pas eu, dans cette étude, de complication hémorragique systémique majeure ni de décès liés à l'anticoagulation. En revanche, une hémorragie intracrânienne significative est survenue chez 3 enfants traités par anticoagulants contre aucune chez ceux qui n'étaient pas anticoagulés. Les facteurs de risque identifiés étaient une hémorragie intracrânienne préexistante, une hypertension artérielle, une thrombopénie, un surdosage en anticoagulants ou une atrophie cérébrale. Les publications les plus récentes (2009–2010) ne retiennent désormais plus comme déterminant de la prescription d'anticoagulants l'existence ou non d'un saignement intracrânien [16,17,20]. Les thromboses veineuses secondaires à un traumatisme crânien ou une intervention (neuro) chirurgicale représentent 0 à 10 % des causes dans ces séries mais leur analyse par rapport aux thromboses de cause médicale n'est pas détaillée. Il n'est donc pas possible de définir une attitude spécifique à la phase aiguë de ces situations à haut risque hémorragique et chacune doit être évaluée individuellement.

3.2. Efficacité du traitement anticoagulant

Le [tableau II](#) résume l'influence de l'anticoagulation sur l'évolution des enfants en termes de mortalité et de risque de séquelles. Une méta-analyse des données individuelles disponibles et issues des séries n'incluant pas de patients communs montre que la mortalité est très significativement réduite chez les enfants et nouveau-nés qui ont reçu un traitement anticoagulant : 7/385 versus 30/301 (1,8 % vs 10 % ; $p < 0,0001$; test du χ^2). Une tendance est également trouvée pour le risque de séquelles mais les études n'ont eu ni la même durée de suivi, ni utilisé la même échelle d'évaluation. L'anticoagulation semble aussi prédictive de l'absence de propagation du thrombus ou de recanalisation totale ou partielle du sinus, elle-même liée à un moindre risque de récurrence et à une meilleure évolution. Il est très important de noter qu'il s'agit là d'analyses statistiques, a posteriori, faites à partir d'études non randomisées et souvent rétrospectives, donc très largement soumises à biais. Il existe de nombreux facteurs confondants comme l'âge, la sévérité initiale de l'accident vasculaire et de sa cause, le terrain sous-jacent ou l'existence d'une hémorragie intracrânienne qui ont influencé le choix de l'utilisation ou non de l'anticoagulation,

alors que ces éléments sont aussi des déterminants indépendants de l'évolution [6,9,14,16]. Par exemple, le traitement anticoagulant est moins souvent utilisé chez le nouveau-né ([tableau I](#)) et ce groupe de patients a une évolution naturelle plus défavorable. Dans le registre prospectif suisse des infarctus cérébraux qui a inclus, à ce jour, 21 nouveau-nés parmi les 65 enfants avec thrombose veineuse, les 2 déterminants principaux d'une évolution défavorable (décès + séquelles) sont, en effet, l'âge néonatal et l'absence de traitement anticoagulant (*odds ratio* [OR] = 43,2 et OR = 12,6 ; analyse univariée). La tendance persiste (OR = 17,8 ; intervalle de confiance [IC] 95 % 0,85–373,4 et OR = 7,5 ; IC 95 % 0,58–97,1) en analyse multivariée, tendant à soutenir l'indépendance des 2 facteurs [17]. Malgré ces réserves méthodologiques, l'argumentaire physiopathologique, la convergence des résultats, la concordance avec les données concernant les patients adultes et la bonne tolérance du traitement plaident en faveur du bénéfice à l'utilisation des anticoagulants à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant.

3.3. Durée du traitement anticoagulant

Cette question est spécifiquement abordée par la seconde étude multicentrique européenne qui a suivi 396 patients sur une durée médiane de 36 mois. Son objectif était d'évaluer le risque de récurrence après un premier épisode de thrombose veineuse cérébrale chez l'enfant [13]. Les conclusions principales sont :

- une récurrence thrombotique est survenue chez 22 enfants, dont 13 ont eu une nouvelle thrombose veineuse cérébrale et 9 autres une thrombose veineuse profonde des membres, une thrombose intracardiaque ou une embolie pulmonaire. Chez 16 enfants, le nouvel épisode thrombotique est survenu alors qu'ils ne recevaient pas ou plus d'anticoagulants. Deux en sont décédés. L'absence d'anticoagulation est ainsi un facteur de risque majeur de récurrence dans cette étude (*Hazard ratio* [HR] = 11,2 ; 95 % IC 3,4–37 ; $p < 0,0001$). De plus, parmi les 6 enfants ayant récidivé sous traitement, 3 avaient une activité anti-Xa trop basse et 1 enfant venait de développer une thrombopénie induite par l'héparine ;
- quarante-cinq pour cent des récurrences sont survenues dans les 3 mois et 66 % dans les 6 mois après l'épisode initial ;
- tous les enfants qui ont récidivé avaient plus de 2 ans au premier épisode ;
- dix-sept enfants sur 22 ayant récidivé avaient une maladie chronique ou à rechute prédisposant à la thrombose (leucémie/lymphome [$n = 7$], syndrome néphrotique [$n = 2$] ou maladie infectieuse [$n = 3$]...). Deux adolescentes prenaient des contraceptifs oraux. Ainsi, seuls 3 enfants sur 22 ont récidivé sans facteur de risque identifié. De fait, l'absence d'anticoagulation dans les situations à risque (déshydratation, rechute de leucémie ou de syndrome

Tableau II

Bénéfices de l'anticoagulation dans les thromboses veineuses cérébrales de l'enfant à partir des séries de la littérature.

	Suivi médian (intervalle)	Décès			Séquelles			Commentaires
		Anticoagulés	Non anticoagulés	p	Anticoagulés	Non anticoagulés	p	
De Veber, 1998	1 an (0,1–3,2 ans)	0/22	3/8 (38 %)	0,02 ^c	Séquelles chez 7/21 ^a			Absence d'anticoagulation prédictive de la propagation du thrombus ($p = 0,001$; RR = 5,2 ; IC 95 % = 1,9–14,2), elle-même associée à une récurrence d'infarctus chez 40 % des enfants et 10 % des nouveau-nés et à une tendance pour une évolution défavorable ($p = 0,053$; OR = 4,3 ; IC 95 % = 1,0–19,4)
De Veber, 2001	1 an (0,1–5,2 ans)	12/143 décès ^a			Séquelles chez 54/131 ^a			
Moharir, 2010	ND	4/131 décès ^a Absence d'anticoagulation prédictive d'évolution défavorable (décès + séquelles) en analyse univariée ($p = 0,015$; OR = 2,5 ; IC 95 % = 1,2–5,3) mais pas en analyse multivariée			Séquelles chez 58/127 ^a			
Heller, 2003	ND	5/205 décès ^a			ND			Recanalisation du sinus chez 84 % des enfants à 6 mois sans association trouvée avec l'anticoagulation
Kenet, 2004 Enfants Nouveau-nés	4,1 ans	2/38 décès ^a 1/4 (25 %)	0/4	NC	Séquelles chez 8/36 ^a Séquelles chez 2/7 ^a			Tendance pour l'anticoagulation à être prédictive d'une bonne évolution cognitive ($p = 0,05$; OR = 3,64 ; IC 95 % = 0,98–13,5)
Sébire, 2005 Enfants	1 an (0,5–10 ans)	1/18 (6 %)	4/24 (17 %)	0,3 ^c	Séquelles chez 31/42 ^a			
Kenet, 2007	3 ans (0–7 ans)	1/250 (0,4 %)	11/146 (8 %)	0,0002 ^c	ND			
Barnes, 2004 Enfants	? (0–5 ans)	0/10	0/6	NC	Séquelles chez 6/14 ^a			5/7 patients ayant recanalisé leur sinus ont eu une évolution favorable contre 0/3 de ceux dont l'occlusion a persisté ($p = 0,16^c$). Les 5 patients avec évolution favorable et recanalisation du sinus avaient tous été anticoagulés
Bonduel, 2006 Enfants	3,8 ans (0,3–11,5 ans)	2/38 décès ^a			Séquelles chez 10/30 ^a			

Tableau II (Suite)

	Suivi médian (intervalle)	Décès			Séquelles			Commentaires
		Anticoagulés	Non anticoagulés	<i>p</i>	Anticoagulés	Non anticoagulés	<i>p</i>	
Gentilomo, 2007 Enfants Nouveau-nés	1,3 ans (0,8–5 ans)	1/6 ^b (17 %)	0/0	NC	1/5 ^a	0/0	NC	Sur l'ensemble de la population, 4 enfants sur 8 ayant été traité par antithrombotiques ^b ont eu une évolution favorables contre 3/3 chez les non traités (<i>p</i> = 0,23 ^c)
		2 nouveau-nés sur 5 ont été anticoagulés. Tous les nouveau-nés ont eu une évolution défavorables : décès (<i>n</i> = 2) ou séquelles (<i>n</i> = 3) ^a						
Wasay, 2008	À la sortie du service	1/15 (7 %)	7/55 (13 %)	0,8 ^c	Séquelles chez 32/61 ^a			
Mallick, 2009 Enfants	? (0,5–6 ans)	2/21 (10 %)	0/0	NC	8/19	0/0	NC	
Vieira, 2010 Enfants Nouveau-nés	3,5 ans	0/36 0/0	0/11 0/6	NC	Séquelles chez 23/53 ^a			Anticoagulation non prédictive des séquelles majeures (OR = 0,2 ; IC 95 % 0,05–1,5 ; <i>p</i> = 0,25), ni de la recanalisation (OR = 0,2 ; IC 95 % 0,04–1,3 ; <i>p</i> = 0,15). La recanalisation n'est pas associée à l'absence de séquelles (OR = 1,5 ; IC 95 % 0,3–6,9 ; <i>p</i> = 1)
Grunt, 2010 Enfants	> 1,5 ans	1/44 décès ^a			Absence d'anticoagulation prédictive d'évolution défavorable (décès + séquelles) en analyse univariée (OR 12,6 ; IC 95 % = 1,16–136 ; <i>p</i> = 0,03) avec une tendance en multivariée (OR = 7,5, IC 0,58–97,1)			
Nouveau-nés		1/21 décès ^a						
Fitzgerald, 2006 Nouveau-nés	2 ans (0,2–15 ans)	0/3	1/39 (3 %)	0,1 ^c	0/1	22/28	0,5 ^c	
Kersbergen, 2009 Nouveau-nés	1,3 ans (0,5–5 ans)	0/7	1/3 (33 %)	0,3 ^c	ND			
Berfelo, 2010 Nouveau-nés	> 9 mois : <i>n</i> = 26 < 9 mois : <i>n</i> = 13	2/22 (9 %)	8/30 (27 %)	0,2 ^c	Séquelles chez 19/39 ^a			
Jordan, 2010 Nouveau-nés	À la sortie du service	2/73 décès ^a			Séquelles chez 24/71 ^a			Anticoagulation non prédictive d'évolution défavorable (OR 1,16 ; IC 95 % 0,5–2,7) ni de décès (OR 0,67 ; IC 95 % 0,2–2,9)

Toutes les études sont observatoires. Les séries provenant des mêmes régions géographiques : De Veber/Moharir, Heller/Sébire/Kenet, Kerstenberg/Berfelo incluent des patients communs. Pour chacune d'elle, seule la publication principale a été prise en compte dans le texte argumentaire pour la méta-analyse des données individuelles. Les séries pour lesquels le groupe de patient n'est pas précisé incluent des enfants et des nouveau-nés. Recanalisation : recanalisation totale ou partielle.

OR : odds ratio ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; ND : non disponible ; NC : non calculable.

^a Il n'est pas possible à la lecture de l'article d'analyser l'évolution des patients en fonction du traitement.

^b Dans cette étude, ont été analysés ensemble, les patients ayant reçu un traitement par anticoagulants et par aspirine.

^c Analyse statistique (test du Chi² ou de Fischer) réalisée a posteriori à partir des données de l'article.

néphrotique, immobilisation...) était un facteur de risque majeur de récurrence de thrombose veineuse dans cette étude ; que le premier épisode soit idiopathique ou non (log rank test, $p < 0,0001$) ;

- les récurrences de thrombose veineuse (cérébrale ou autre) étaient plus fréquentes chez les enfants dont le sinus veineux ne s'était pas recanalisé par rapport à ceux chez qui la recanalisation était partielle ou totale ($p = 0,005$) ;
- en analyse multivariée, le seul facteur biologique augmentant le risque de récurrence était la mutation G20210A du gène du facteur II. Compte tenu, néanmoins, de la rareté des déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation, on ne peut inférer que d'autres thrombophilies ne soient pas des déterminants de la récurrence. Cette importante étude multicentrique (qui est celle à ce jour ayant suivi le plus grand nombre d'enfants) montre qu'il existe des groupes d'évolution différents [13]. Le groupe à haut risque de récurrence comprend les enfants de plus de 2 ans, ayant une pathologie chronique thrombogène et dont le sinus ne s'est pas recanalisé à 6 mois, surtout s'ils sont porteurs de la mutation du facteur II (et probablement d'une autre thrombophilie). Ceux-là devraient bénéficier d'un traitement anticoagulant prolongé tant que la situation à risque thrombotique persiste ou rechute et d'un traitement préventif lorsque survient un autre facteur favorisant (immobilisation, déshydratation...). À l'opposé, le risque de récurrence spontanée après 6 mois est très faible chez les nouveau-nés et les nourrissons, chez les enfants dont la thrombose était due à une maladie aiguë transitoire guérie (mastoidite, méningite...), sans mise en évidence de thrombophilie biologique et qui dont le sinus s'est recanalisé, même partiellement. Ce risque de récurrence persiste à long terme en cas de survenue d'un facteur favorisant (immobilisation, déshydratation...), notamment chez ceux qui ont eu une thrombose idiopathique [13]. La moitié des récurrences survient donc dans les 3 mois et les 2 tiers dans les 6 mois après l'accident initial. Cette période de 3 à 6 mois est d'ailleurs logiquement celle qui était proposée comme durée de traitement dans la plupart des études. Elle doit, cependant, être adaptée à chaque situation, comme c'est le cas dans les recommandations pour les adultes [4].

4. Thromboses veineuses cérébrales du nouveau-né

Ce groupe doit être individualisé. Il existe, en effet, des différences importantes avec les patients plus âgés dans les circonstances de survenue (importance des conditions obstétricales, donc non pérennes ni récidivantes), la symptomatologie souvent révélatrice des lésions associées et de l'évolution plus défavorable. Par ailleurs, le maniement pratique des anticoagulants est plus difficile chez le nouveau-né. De fait, pour l'American Heart Association, l'utilisation des

anticoagulants « n'est pas appropriée pour la plupart des nouveau-nés avec thrombose veineuse cérébrale ». Néanmoins, pour le groupe d'experts : « une exception peut se discuter chez les nouveau-nés qui ont un trouble sévère de la coagulation, des embolies cérébrales ou extracérébrales multiples ou une preuve radiologique de l'extension du thrombus malgré un traitement symptomatique adapté [3] ». Pour l'American College of Chest Physicians, il est au contraire proposé pour les nouveau-nés sans hémorragie significative parenchymateuse « un traitement par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire suivi d'un relais par héparine de bas poids moléculaire ou antivitamine K pour une durée minimale de 6 semaines et maximale de 3 mois » tandis que pour ceux qui ont une hémorragie parenchymateuse significative, il est proposé « de contrôler la taille du thrombus à j5 ou j7 et de mettre en route un traitement anticoagulant si l'on constate une extension de la taille du thrombus [2] ».

4.1. Tolérance du traitement anticoagulant

La cohorte multicentrique canadienne a inclus 69 nouveau-nés, dont 25 (36 %) ont été traités par héparine, la majorité par héparine de bas poids moléculaire [6] (tableau 1). Une hémorragie intraparenchymateuse était présente chez 24/69 (35 %) lors du diagnostic et ils n'ont pas été anticoagulés. Les 25 nouveau-nés anticoagulés n'ont pas eu de complication hémorragique significative. De nouvelles données sur cette cohorte sont parues en 2010, avec 38 nouveau-nés traités par héparine et 45 non traités [19]. Parmi les 48 nouveau-nés qui n'avaient pas d'hémorragie intracrânienne préexistante, 0 sur 17 qui avaient reçu un traitement anticoagulant n'a eu de complication hémorragique significative contre 1 sur 31 qui n'avaient pas été anticoagulés. À l'inverse, les 3 hémorragies intracrâniennes significatives sous traitement anticoagulant sont survenues parmi les 21 nouveau-nés avec hémorragie intracrânienne préexistante. Deux des 3 nouveau-nés recevaient alors une dose supratherapeutique d'héparine. Ces données viennent d'être actualisées par la large série ($n = 84$) multicentrique de l'International Pediatric Stroke Study [18]. La majorité des nouveau-nés a été anticoagulée, y compris ceux qui avaient une hémorragie intracrânienne. Les auteurs ne mentionnent pas de complication hémorragique aiguë due au traitement. Néanmoins, ils précisent que compte tenu du nombre de centres impliqués dans l'étude et de l'absence de protocole de suivi préétabli, ils ne sont pas certains de l'exhaustivité du retour d'information. À l'inverse, cet élément a bien été analysé dans une petite série rétrospective monocentrique néerlandaise de 10 nouveau-nés ayant une hémorragie thalamique secondaire à l'occlusion d'un sinus veineux [15]. Sept ont été traités par héparine de bas poids moléculaire. Si l'absence de contrôles et le faible nombre d'enfants ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du traitement, les auteurs soulignent que le trai-

tement a été bien toléré chez tous, sans complication hémorragique. À l'inverse, le seul nouveau-né chez qui le saignement s'est aggravé n'était pas anticoagulé. Une étude multicentrique a récemment complété cette série : 15 sur 32 ont été anticoagulés, sans complication hémorragique [22].

4.2. Efficacité du traitement anticoagulant

Bien que l'anticoagulation soit un facteur pronostique indépendant de l'âge pour l'évolution des enfants avec thrombose veineuse, le trop faible nombre de nouveau-nés rapportés ne permet pas de conclure sur l'efficacité de l'anticoagulation à cet âge. Une méta-analyse spécifique aux données néonatales montre, en effet, une mortalité de 3 sur 29 chez les enfants anticoagulés versus 9 sur 79 en l'absence d'anticoagulation (10,3 % vs 11,4 % ; $p = 0,7$). Cela est concordant avec les conclusions de la publication de l'International Pediatric Stroke Study, qui a regroupé une partie des nouveau-nés des séries précédentes [18]. De fait, et bien que l'analyse de certaines situation individuelles ait pu montrer un avantage à traiter [15,19], il n'est pas possible à partir de la littérature de conclure en faveur de l'utilisation du traitement anticoagulant dans les thromboses veineuses cérébrales du nouveau-né.

4.3. Durée du traitement anticoagulant

Dans la cohorte monocentrique de Toronto, la recanalisation des sinus était rapide chez les nouveau-nés : 50 % entre 6 semaines et 3 mois, 65 % à 6 mois et 75 % à 1 an [2,19]. Sans traitement, le thrombus s'étendait chez 10 sur 40 (25 %) dans les 7 premiers jours versus seulement 1 sur 28 chez les nouveau-né anticoagulés ($p = 0,04$). Cette extension restait asymptomatique chez tous mais était associée une fois à un nouvel infarctus. La cohorte européenne montre aussi qu'aucun nouveau-né n'a eu de récurrence sur une durée médiane de 36 mois [13]. La recanalisation des sinus est donc probablement plus rapide chez le nouveau-né que chez l'enfant plus âgé et le risque de récurrence à long terme est beaucoup plus faible. De plus, chez les nouveau-nés la cause de l'occlusion veineuse étant très souvent aiguë obstétricale sans pathologie systémique sous-jacente, l'anticoagulation si elle est décidée doit être courte.

5. Conclusions et recommandations

L'anticoagulation est largement utilisée chez l'enfant ayant une thrombose veineuse cérébrale et dans une moindre mesure chez le nouveau-né. Bien conduite, elle n'est pas accompagnée de complications hémorragiques intracrâniennes ou systémiques significatives chez la grande majorité des enfants (classe I, niveau d'évidence B). Chez le nouveau-né, l'anticoagulation est également probablement bien tolérée (classe IIa, niveau d'évidence B). L'utilisation des anticoagu-

lants dans les situations étiologiques à risque hémorragique propre (traumatisme, chirurgie) est à évaluer individuellement. La situation particulière d'une hémorragie intracrânienne préalable au traitement ne change pas ces recommandations, dans la mesure où les facteurs favorisant le saignement (hypertension artérielle, thrombopénie, surdosage en anticoagulants...) sont attentivement contrôlés, de même que l'imagerie cérébrale (classe I, niveau d'évidence B). À la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant, l'anticoagulation est probablement efficace pour réduire le risque de décès et de séquelles (classe IIa, niveau d'évidence B). Il n'est pas possible de conclure chez le nouveau-né (classe IIb). À plus long terme, l'anticoagulation est efficace pour réduire le risque de récurrence de thrombose veineuse cérébrale (classe I, niveau d'évidence B). La durée moyenne de traitement habituellement retenue chez l'enfant est de 3 à 6 mois (fig. 1), plus courte chez le nouveau-né. Le risque de récurrence étant dépendant de nombreux éléments tels que l'âge de l'enfant, la cause de la thrombose, la persistance ou la récurrence d'un facteur thrombogène local ou systémique et la vitesse de recanalisation du sinus, la durée de l'anticoagulation doit être évaluée individuellement (classe I, niveau d'évidence B). En cas de survenue d'une complication liée au traitement, l'arrêt de l'anticoagulation, le recours à un antagoniste et le traitement symptomatique doivent être évalués individuellement. Il n'y a pas dans la littérature pédiatrique d'études en sous-groupes permettant de préconiser l'utilisation d'une molécule anticoagulante plutôt qu'une autre. Chez l'adulte, les recommandations vont néanmoins à l'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire avec doses adaptées au poids du patient [4]. L'activité anti-Xa n'étant mesurée qu'en cas de poids extrême ou d'insuffisance rénale. L'héparine non fractionnée est à l'inverse préférée dans les situations cliniques précaires du fait de la réversibilité plus rapide (< 2 h) de son action anticoagulante et de la possibilité de neutraliser celle-ci par un antagoniste. Chez le jeune enfant et le nourrisson, l'expérience montre aussi qu'un niveau d'anticoagulation satisfaisant est difficile à obtenir avec l'héparine non fractionnée, puis à stabiliser avec les anti-vitamines K. L'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire est plus facile, y compris au long cours. Au total, la convergence des résultats, l'argumentaire physiopathologique et la concordance avec les données concernant les patients adultes conduisent aux recommandations suivantes :

- en l'absence de contre-indication, il est raisonnable de proposer une anticoagulation à dose hypocoagulante à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant. Il est justifié de prolonger ce traitement pendant 3 à 6 mois en fonction de nombreux facteurs individuels ;
- en l'absence de contre-indication, une anticoagulation à dose hypocoagulante peut se discuter individuellement à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales chez le nouveau-né pour une durée de 6 à 12 semaines.

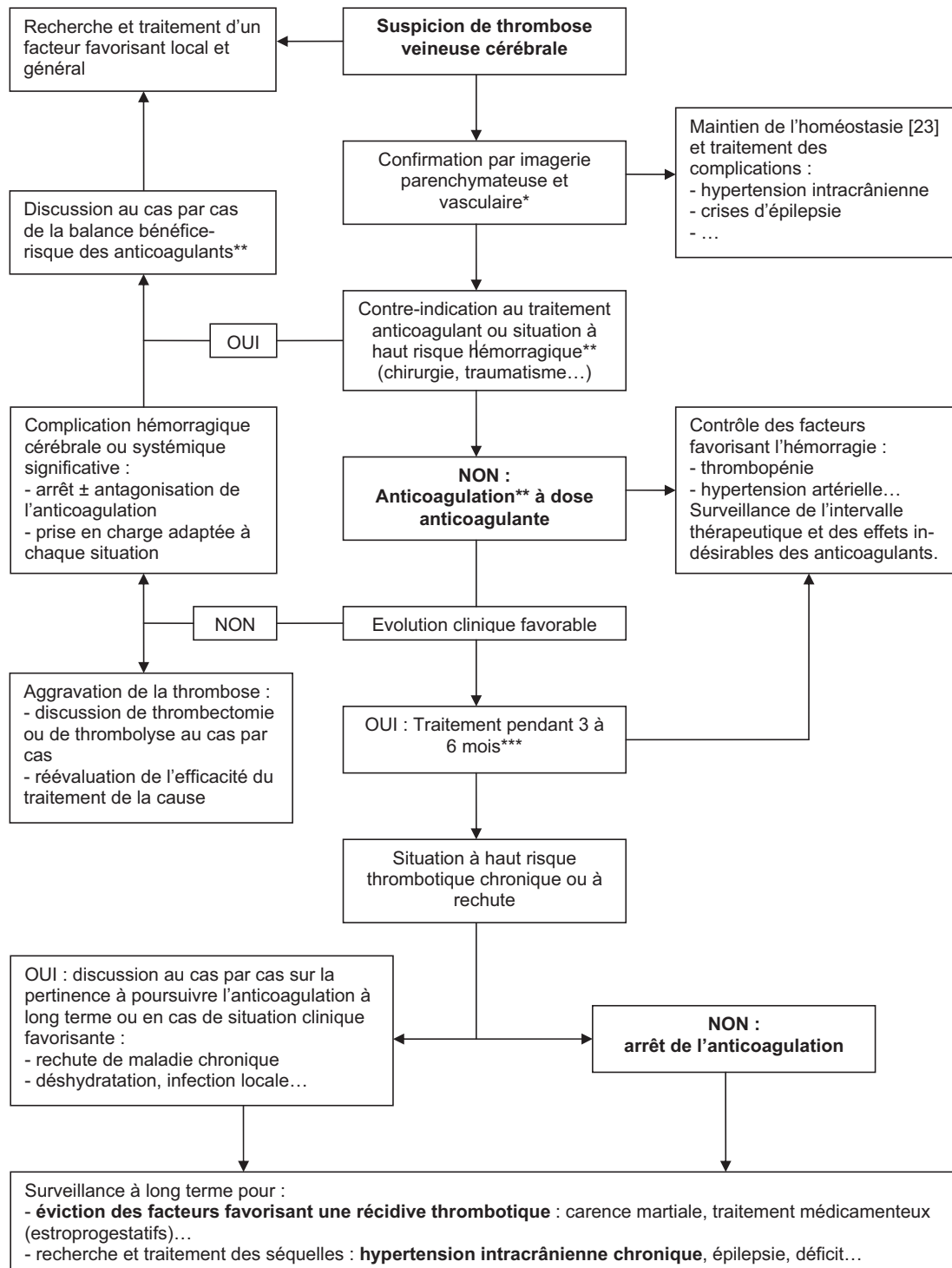


Figure 1. Maniement pratique du traitement anticoagulant chez les nourrissons et les enfants ayant une thrombose veineuse cérébrale. * : Au mieux par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'imagerie vasculaire de contrôle doit être réalisée par la même technique que l'imagerie initiale ; ** : voir annexe 3. Dans les situations instables et à haut risque hémorragique, l'héparine non fractionnée à l'avantage d'une durée d'action courte et d'une antagonisation possible. Dans les autres situations, les héparines de bas poids moléculaires sont à privilégier à la phase aiguë, voire au long cours chez le jeune enfant ; *** : impossible à schématiser parfaitement mais le principe est que plus la thrombose survient chez un enfant jeune, avec une cause bien identifiée et guérie, avec une bonne recanalisation sinusale et sans thrombophilie identifiée, plus le traitement doit être court. À l'inverse, plus l'accident survient sur un terrain constitutionnel favorisant (par exemple thrombophilie génétique, a fortiori majeure), plus la cause est chronique ou récidivante et moins bonne est la recanalisation du sinus, alors plus le traitement doit être prolongé. Chez le nouveau-né, la discussion doit être individualisée en fonction de chaque situation et de l'évolution initiale. L'imagerie diagnostique et de suivi peut être l'échographie Doppler. Les héparines de bas poids moléculaire sont à privilégier, y compris au long cours. La durée de traitement proposée est de 6 et 12 semaines.

Conflit d'intérêt

Aucun pour tous les auteurs.

Annexe 1. Composition des groupes de travail et de lecture ayant participé à l'élaboration des recommandations

A.1. Groupe de travail

Stéphane Chabrier (Saint-Étienne)
Manoelle Kossorotoff (Paris)
Axel Lebas (Rouen)
Marc Tardieu (Le-Kremlin-Bicêtre)

A.2. Groupe de lecture

Marie Germaine Bousser (Paris)
Brigitte Chabrol (Marseille)
Marie Dreyfus (Le-Kremlin-Bicêtre)
Joël Fluss (Genève, Suisse)
Silvy Laporte (Saint-Étienne)
Stéphane Marret (Rouen)
Sylvie Nguyen The Tich (Angers)
François Rivier (Montpellier)

Annexe 2. Classes et niveau d'évidence des recommandations d'après l'American Heart Association

Classe I	Évidences et/ou accord professionnel général en faveur de la sécurité/efficacité du traitement
Classe II	Évidences contradictoires et/ou divergence des opinions d'experts sur la sécurité/efficacité d'un traitement
	Classe IIa La balance des évidences et/ou de l'accord professionnel est en faveur du traitement
	Classe IIb La sécurité/efficacité du traitement est moins bien établie
Classe III	Évidences et/ou accord général en défaveur de la sécurité/efficacité du traitement, voire sur sa dangerosité
Niveau d'évidence A	Données de plusieurs études interventionnelles randomisées
Niveau d'évidence B	Données d'une étude interventionnelle randomisée ou d'études non randomisées
Niveau d'évidence C	Consensus d'experts

La terminologie utilisée pour les recommandations dépend de leur classe. La traduction littérale Américain/Français n'étant pas toujours possible, nous avons choisis d'utiliser les termes suivants : « justifié » pour la classe I, « raisonnable » pour la classe IIa et « peut se discuter » (*may be considered*) pour la classe IIb.

Annexe 3. Maniement des principales molécules anticoagulantes utilisées chez l'enfant et le nouveau-né d'après Monagle (Chest 2008), Roach (Stroke 2008), Michelson (Chest 1995) et Yang (Pediatrics 2010)

L'héparine non fractionnée a une durée d'action de quelques heures (1/2 vie : 90 min), les héparines de bas poids moléculaire de l'ordre de la journée (1/2 vie : 4 h) et les antivitamines K de plusieurs jours. L'antidote des héparines est le sulfate de protamine, dont l'efficacité est de 100 % pour l'héparine non fractionnée et varie de 60 % (Tinzaparine) à 30 % (Enoxaparine) pour les héparines de bas poids moléculaire, celui des antivitamines K est la vitamine K1.

Contre-indications habituelles au traitement anticoagulant :

- maladies hémorragiques constitutionnelles et manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase ;
- hypersensibilité à l'héparine et antécédents de thrombopénie à l'héparine (pour les héparines), ou d'hypersensibilité aux dérivés coumariniques et d'insuffisance hépatique (pour les antivitamines K) ;
- en cas de risque hémorragique (notamment lésion extracérébrale susceptible de saigner) ou d'associations avec d'autres médicaments antithrombotiques (aspirine...), la décision de débuter ou de poursuivre le traitement doit être prise en fonction de chaque situation.

C.1.1. Mise en route et surveillance du traitement par héparine non fractionnée (Heparine Choay®).

	TCA(s)	Débit	Temps d'arrêt de l'héparine (min)	Variations du débit d'héparine	Horaires du TCA après modification
Initiation					
< 1 an	< 50	28 UI/kg/h			H4
> 1 an	< 50	20 UI/kg/h			H4
Ajustements					
	< 50		0	Bolus 50 UI/kg sur 10 min et augmentation du débit de 10 %	H4
	50–59		0	Augmentation de 10 %	H4
	60–85		0	0	Le lendemain
	86–95		0	Baisse de 10 %	H4
	96–120		30	Baisse de 10 %	H4
	> 120		60	Baisse de 15 %	H4

TCA : temps de céphaline activée ; H4 : 4^e h.

C.1.2. Mise en route et surveillance du traitement par héparine de bas poids moléculaire.

		Activité anti-Xa (UI/mL)	Adaptation des doses
Enoxaparine (Lovenox®)	Initiation	–	> 2 mois : 100 UI/kg/12 h < 2 mois : 150 UI/kg/12 h Nouveau-né : 170 UI/kg/12 h Prématuré : 200 UI/kg/12 h
	Ajustement		
	À j1 et après chaque adaptation	> 1,20	Baisse de 25 %
	< 1 an : 2 h après la 3 ^e injection	1,0–1,20	Baisse de 10 %
	1–6 ans : 3 h après la 3 ^e injection	0,5–1,0	Pas de modification
	> 6 ans : 4 h après la 3 ^e injection	0,4–0,5 < 0,4	Augmentation de 10 % Augmentation de 25 %
Tinzaparine (Innohep®)	Initiation	–	10–16 ans : 175 UI/kg/j 5–10 ans : 200 UI/kg/j 1–5 ans : 240 UI/kg/j
	Ajustement		
	À j1 et après chaque adaptation	> 1,20	Baisse de 25 %
	< 5 ans : 3 h après la 2 ^e injection	1,0–1,20	Baisse de 10 %
	> 5 ans : 4 h après 2 ^e injection	0,5–1,0 0,4–0,5 < 0,4	Pas de modification Augmentation de 10 % Augmentation de 25 %

C.2. Mise en route et surveillance du traitement par antivitamines K (Coumadine®).

Il est déconseillé d'entreprendre un tel traitement avant l'âge de 1 an et il sera très difficile à équilibrer chez le jeune enfant. On propose plutôt, dans ces situations, la poursuite des héparines de bas poids moléculaire.

L'introduction des antivitamine K se fait en relais de l'héparine qui sera arrêtée après l'obtention de 2 INR entre 2 et 3 à 48 h d'intervalle. Lors des thromboses veineuses cérébrales compliquées d'accident veineux hémorragique, il est préférable d'attendre au moins 7 à 10 j avant d'effectuer le relais avec les antivitamine K, compte-tenu des risques de saignement.

Date	INR	Posologie
Jo	1,0–1,3	0,2 mg/kg en une prise le soir (enfants) 0,09 mg/kg en une prise le soir (adolescents) Dose adultes : 5 mg
J2	Facultatif (sauf pour vérifier une hypersensibilité aux AVK)	Idem si absence d'hypersensibilité
Le matin suivant la troisième prise	1,1–1,3 1,4–1,9 2,0–3,0 3,1–3,5 > 3,5	Répéter la dose jo Baisse de 25 % de la dose jo Baisse de 50 % de la dose jo Baisse de 75 % de la dose jo Arrêt jusqu'à INR < 3,5 et reprendre suivant algorithme

(Suite)

Date	INR	Posologie
Phase de plateau	1,1–1,3	Augmentation de 20 %
	1,4–1,9	Augmentation de 10 %
	2,0–3,0	Idem
	3,1–3,5	Baisse de 10 %
	> 3,5	Arrêt jusqu'à INR < 3,5 et reprendre avec une diminution de 20 %

INR : International normalized ratio.

3. Au long cours.

- numération des plaquettes 2 fois par semaine pendant 4 semaines, puis 1 fois par semaine pendant toute la durée du traitement par héparine ;
- surveillance activité anti-Xa ou de l'INR autant que nécessaire jusqu'à l'équilibre, puis 1 fois par semaine jusqu'à la fin du traitement ;
- prévention des facteurs augmentant le risque de saignement (hypertension) et de ceux favorisant la thrombose (prise de contraceptifs oraux, carence martiale).

Références

- [1] Paediatric Stroke Working Group (online November 2004). Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. Disponible sur Internet : URL : <http://bookshop.rcplondon.ac.uk/contents/f98c6540-a541-4bed-837d-ef293ac458bf.pdf>, (page Web consultée le 20 janvier 2011).
- [2] Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133:887S–968S.
- [3] Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke 2008;39:2644–91.
- [4] Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. Eur J Neurol 2010;17:1229–35.
- [5] deVeber G, Chan A, Monagle P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. Arch Neurol 1998;55:1533–7.
- [6] deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med 2001;345:417–23.
- [7] Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. Circulation 2003;108:1362–7.
- [8] Barnes C, Newall F, Furedge J, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in children. J Paediatr Child Health 2004;40:53–5.
- [9] Kenet G, Waldman D, Lubetsky A, et al. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study. Thromb Haemost 2004;92:713–8.
- [10] Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. Brain 2005;128:477–89.
- [11] Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children: a 12-year argentinean registry. Acta Haematol 2006;115:180–5.
- [12] Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. Arch Neurol 2006;63:405–9.
- [13] Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the european collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. Lancet Neurol 2007;6:595–603.
- [14] Wasay M, Dai AI, Ansari M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the united states. J Child Neurol 2008;23:26–31.
- [15] Kersbergen KJ, de Vries LS, van Straaten HLMI, et al. Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. Stroke 2009;40:2754–60.
- [16] Mallick AA, Sharples PM, Calvert SE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: a case series including thrombolysis. Arch Dis Child 2009;94:790–4.
- [17] Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. Dev Med Child Neurol 2010;52:1145–50.
- [18] Jordan LC, Rafay MF, Smith SE, et al. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the international pediatric stroke study. J Pediatr 2010;156:704–10.
- [19] Moharir MD, Shroff M, Stephens D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. Ann Neurol 2010;67:590–9.
- [20] Vieira JP, Luis C, Monteiro JP, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. Eur J Paediatr Neurol 2010;14:80–5.
- [21] Gentilomo C, Franzoi M, Laverda AM, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: thrombophilia and clinical outcome. Thromb Res 2008;121:589–91.
- [22] Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal sinovenous thrombosis from symptoms to outcome. Stroke 2010;41:1382–8.
- [23] Bollaert PE, Vinatier I, Orlikowski D, et al. Prise en charge par le réanimateur de l'accident vasculaire cérébral de l'adulte et l'enfant (nouveau-né exclu, hémorragie méningée exclue). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française, avec la participation du groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), de la Société française neurovasculaire (SFNV), de la Société de neuro-anesthésie et réanimation de langue française (ANARLF), de l'Agence de la biomédecine. Reanimation 2010;19:471–8.
- [24] Payne JH. Aspects of anticoagulation in children. Br J Haematol 2010;150:259–77.
- [25] Newall F, Ignjatovic V, Johnston L, et al. Clinical use of unfractionated heparin therapy in children: time for change? Br J Haematol 2010;150:674–8.