

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 090/14

LES THROMBOSES VASCULAIRES CHEZ LE NOUVEAU-NE (A propos de 17 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/2014

PAR

Mr. BEDOU MOHAMMED

Né le 31 Décembre 1988 à Boutilimit (Mauritanie)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thrombose - Cathéter veineux - Hypernatrémie - Anticoagulation - Nouveau-né

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. HMAMI FOUZIA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

Plan

PARTIE THEORIQUE	9
I. Introduction	10
II. Rappel sur l'hémostase	11
A. Etapes de l'hémostase	11
1. Hémostase primaire	11
2. Hémostase secondaire	12
3. Fibrinolyse	17
B. Particularités chez le nouveau-né	19
1. Développement de l'hémostase et conséquences chez le nouveau-né	19
a. Hémostase primaire	19
b. Coagulation plasmatique	20
c. Fibrinolyse	25
III. Exploration de l'hémostase à la période néonatale	28
A. Problèmes pratiques du prélèvement	28
B. Hémostase préopératoire	29
C. Exploration d'une thrombose	30
D. Exploration d'un syndrome hémorragique	31
IV. Anomalies de la coagulation et thrombophilie constitutionnelles	33
A. Déficit en inhibiteurs de la coagulation	33
1. Déficit en protéine C	33
2. Déficit en protéine S	34
3. Déficit en antithrombine III	35
4. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire(TFPI)	36
B. Mutations G20210A du facteur II et G1691 A du facteur V	36
1. Mutations G20210A du facteur II	36
2. Mutations G1691 A du facteur V : Facteur V Leiden	39
C. Homocystinurie	40
D. Lipoprotéine A	40
PARTIE PRATIQUE	42
I. Matériels et Méthodes :	43
II. Résultats	44
A. Nombre total des dossiers retenus	44

B. Observations	44
C. Tableaux récapitulatifs	92
D. Données épidémiologiques	96
E. Données obstétricales	99
F. Données cliniques et paracliniques	100
1. Signes cliniques.....	100
2. Examens complémentaires	102
a. Biologie.....	102
b. Radiologie	106
G. Etiologies.....	112
H. Traitement.....	115
I. Evolution.....	116
III. Discussion :	118
A. Epidémiologie	118
1. Incidence.....	118
2. Age	122
3. Sexe	123
4. Poids	124
B. Diagnostic	125
1. Présentation clinique	125
a. Thromboses cérébrales	125
d. Thromboses extra cérébrales	127
2. Diagnostic radiologique.....	131
C. Facteurs de risque	133
1. Facteurs de risque acquis	123
a. Facteurs de risque iatrogènes.....	133
b. Autres facteurs de risque acquis	135
c. Facteurs de risque materno-fœtaux.....	136
2. La thrombophilie constitutionnelle :.....	139
a. Déficit en inhibiteurs de la coagulation.....	139
b. Homocystinurie et Mutation du gène 5,10- méthylènetétrahydrofolate reductase (MTHFR).....	140
c. Lipoprotéine (A)	141
D. Prise en charge.....	143

1. Traitement non spécifique	143
2. Traitement spécifique.....	145
a. Traitement anticoagulant	145
b. Traitement thrombolytique	147
c. Chirurgie.....	148
E. Devenir des enfants.....	150
1. Mortalité	150
2. Séquelles neurologiques.....	152
a. Epilepsie	152
b. Séquelles motrices et sensorielles	153
c. Séquelles cognitives	153
IV. Conclusion.....	155
V. Résumé	157
VI. Bibliographie	160

ABREVIATIONS

AA	: Acide aminé
AI	: Anamnèse infectieuse
Ao	: Aorte
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
APN	: Asphyxie périnatale
AT	: A terme
ATIII	: Antithrombine III
ATCD	: Antécédent
AVK	: Anti vitamine k
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
BST	: Boucle sensible à la thrombine
C	: cérébrale
Ca+	: calcium
Cardio. Vx	: Cardiovasculaire
Cathé	: Cathéter
César	: Césarienne
C3G	: céphalosporine 3ème génération
CG	: Culot globulaire
CIA	: Communication inter auriculaire
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
C4b-bp	: C4-binding protéine
CRP	: C-réactive protéine
CVO	: Cathéter veineux ombilical
DHA	: Déshydratation
Diab.m	: Diabète maternelle

DR : Détresse respiratoire
Drt : Droit
ECBU : Examen cyto bactériologique ds urines
ECG : Electrocardiogramme
Echo.abdo : Echographie abdominale
ECR : Etude clinique rendomisée
EEG : Electroencéphalogramme
ETF : Echographie transfontanellaire
F : Facteur
FC : Fréquence cardiaque
FA. Bomb : Fontanelle antérieure bombante
FAF : Femme au foyer
Fg : Fibrinogène
FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale
FPA : Fibrinopeptides A
FPB : Fibrinopeptides B
FR : Fréquence respiratoire
FVL : Facteur V Leiden
GB : Globule blanc
Gch : Gauche
GLA : Gamma carboxyglutamine
GR : Globule rouge
Gross : Grossesse
GPll-bllla : Glycoprotéine Pll-bllla
Hb : Hémoglobine
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HCII : Héparine cofacteur II

Hémor.conj : Hémorragie conjonctivale
HNF : Héparine non fractionnée
Homocyst : Homocystéine
HRGP : Glycoprotéine riche en hydroxyproline
HSD : Hématome sous durale
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTP : Hypertension portale
HMG : Hépatomégalie
IC : Insuffisance cardiaque
Ilq : Iliaque
Infect : Infection
INR : International Normalized Ratio
IR : Insuffisance rénale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
Isch.periph : Ischémie périphérique
K+ : Potassium
KHPM : kininogène de haut poids moléculaire
LCR : Liquide céphalorachidienne
M : Masculin
MS : Membre supérieur
MTHFR : 5,10-Méthylènetétrahydrofolate
Na+ : Sodium
NL : Normal
Nné : Nouveau-né
Ne : Non étudié

NR	: Non rapporté
NFS	: Numération formule sanguine
OMI	: Œdème des membres inférieurs
P	: Prématurité
PAI	: Plasminogène activator inhibitor
PC	: Périmètre crânien
PDF	: Produit de dégradation de fibrine
PF	: Paralysie faciale
PFA	: Platelet Function analyser
PFC	: Plasma frais congelé
PK	: Prékallicroïne
PL	: Ponction lombaire
PLQ	: Plaquette
Prt	: Porte
PS	: Protéine S
RDB	: Ration de base
RPM	: Rupture prématurée de membranes
RX	: Radiographie
SFA	: Souffrance foetale aigue
SA	: Semaine d'aménorrhée
SK	: Streptokinase
SS	: Sérum salé
SPT	: Syndrome post thrombotique
TAFI	: Thrombine activable Fibrinolysis inhibitor
TDM	: Tomodensitométrie
TFPI	: Tissu factor pathway inhibitor

TOD : Thrombose de l'oreillette droite
TQ : Temps de Quincke
TP : Temps de prothrombine
TPA : Temps
TT : Temps de thrombine
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone,
TVR : Thrombose des veines rénales
UK : Urokinase
USIN : Unité de soins intensifs Néonatale
VL : Ventricule latéral
VWF : Facteur de Willebrand

PARTIE THEORIQUE

I. INTRODUCTION

Les thromboses vasculaires sont rares chez le nouveau-né mais le plus souvent très graves. Leur survenue est en partie conditionnée par des particularités de la coagulation et de la fibrinolyse à cet âge. Les rares études épidémiologiques soulignent la prépondérance des thromboses veineuses rénales spontanées et celles des thromboses compliquant les cathétérismes vasculaires. Leur diagnostic est de mieux en mieux assuré par les techniques d'imagerie. Leur traitement échappe encore à toute codification [1].

Nous rapportons 17 observations de nouveau-nés hospitalisés au service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale du CHU Hassan II de Fès pour thromboses vasculaires. Le but de notre travail est d'étudier les différentes localisations, les facteurs de risques, les modalités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des thromboses vasculaires chez le nouveau-né.

II. RAPPEL SUR L'HEMOSTASE :

A. Etapas de l'hémostase :

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques mis en jeu par notre organisme pour colmater les fuites pouvant apparaître dans la circulation sanguine et pour y restaurer le flux lorsqu'un caillot l'obstrue à un endroit quelconque. Cet ensemble de processus physiologiques regroupe en fait des phénomènes mécaniques, physico-chimiques, biochimiques et enzymatiques interdépendants, qu'ils soient synergiques ou antagonistes, selon qu'ils soient pro- ou anticoagulants. L'hémostase nécessite la coopération de la paroi vasculaire à l'endroit de la brèche, des cellules sanguines, notamment les plaquettes, et des protéines plasmatiques. L'hémostase est divisée en plusieurs étapes qui se déroulent successivement. On y distingue l'hémostase primaire avec formation du thrombus blanc, l'hémostase secondaire où le caillot est consolidé par un réseau de fibrine, puis la fibrinolyse, étape la plus longue, qui permet la dégradation du thrombus et un retour à la normale de la circulation sanguine.

1. Hémostase primaire :

L'hémostase primaire représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives qui aboutissent à l'obturation de la brèche vasculaire par un thrombus blanc essentiellement plaquettaire.

L'hémostase primaire démarre lorsqu'une brèche apparaît dans la paroi vasculaire. La lésion entraîne la fixation des plaquettes au sous endothélium vasculaire par une interaction entre leur glycoprotéine Ib et le facteur Von Willebrand. Cette fixation des plaquettes débouche sur leur activation et elles expriment alors à leur surface le récepteur spécifique du fibrinogène. La glycoprotéine IIb/IIIa. Le

fibrinogène peut alors se fixer aux plaquettes et entraîne le recrutement d'autres plaquettes. Le thrombus blanc est formé.

2. Hémostase secondaire :

Lors d'une lésion vasculaire, l'hémostase secondaire peut se déclencher par 2 voies différentes. La voie exogène, prépondérante sur la voie endogène. Lors de la voie exogène (Figure 1), le facteur tissulaire (FT) est exposé au sang. Ayant une très forte affinité pour le facteur VII (FVII), il forme avec un complexe FT-FVII qui hydrolyse les facteurs X (FX) et IX (FIX) en facteurs X et IX activés (FXa, FIXa). Le FXa a une activité rétroactive en hydrolysant à son tour le FVII en FVIIa très actif qui reste au sein du complexe formé avec le FT et qui continue donc l'activation du FX en FXa dont la production augmente de manière importante. Les facteurs Xa et Va forment un complexe en présence de Ca^{2+} et de phospholipides (PL). C'est le complexe prothrombinase capable d'hydrolyser la prothrombine (facteur II, FII) en thrombine (FIIa).

Les quelques molécules de thrombine produites vont pouvoir activer des plaquettes en entraînant une agrégation irréversible, être neutralisées par l'antithrombine III (ATIII) ou activer les facteurs V (FV) et VIII (FVIII) en Va et FVIIIa qui, en tant que cofacteurs, vont accroître considérablement la génération de FIIa. C'est la double boucle de rétro-activation de génération de la thrombine. Les molécules de FIIa formées peuvent aussi activer les facteurs XI et XIII (FXI et FXIII) ou s'associer à la thrombomoduline pour former un complexe capable d'activer le système protéine C (protéine C [PC] et protéine S [PS]). Le FVIIa ou le complexe FT-FVIIa active également le facteur IX (FIX) en FIXa mais de manière beaucoup plus lente que pour le FX. Cette activation du FIX s'appelle la boucle de Josso. Les FIXa et FVIIIa s'associent alors pour former le complexe de la ténase qui hydrolyse aussi le FX en FXa qui, comme vu précédemment, rentre dans le complexe de la prothrombinase.

La génération de thrombine est donc réalisée par deux voies différentes, la première qui met en jeu le facteur X est très rapide mais peu importante quantitativement, elle constitue le «starter» de la coagulation par la génération des premières molécules de FIIa. La seconde, avec le facteur IXa est longue à se mettre en place mais est vraiment prépondérante pour l'aspect quantitatif. Le FIX peut également être activé par le FXIa qui est lui-même activé par le facteur XIIa (FXIIa). Le facteur XII (FXII) est activé par la prékallicréine associée au kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). C'est la voie endogène de la coagulation (Figure 2).

Lorsque la prothrombine est activée en thrombine, cette dernière hydrolyse les 2 chaînes alpha puis les 2 chaînes bêta du fibrinogène, provoquant la libération de 2 fibrinopeptides de chaque chaîne (respectivement FPA et FPB). Ce sont en fait des monomères de fibrine qui s'associent les uns aux autres par des liaisons hydrogène longitudinales. Le caillot est ensuite stabilisé sous l'action du facteur XIII activé (FXIIIa), préalablement activé par le FIIa, qui crée des liaisons covalentes transversales fortes et nombreuses entre les chaînes des monomères de fibrine (Figure 3).

Coagulation extrinsèque

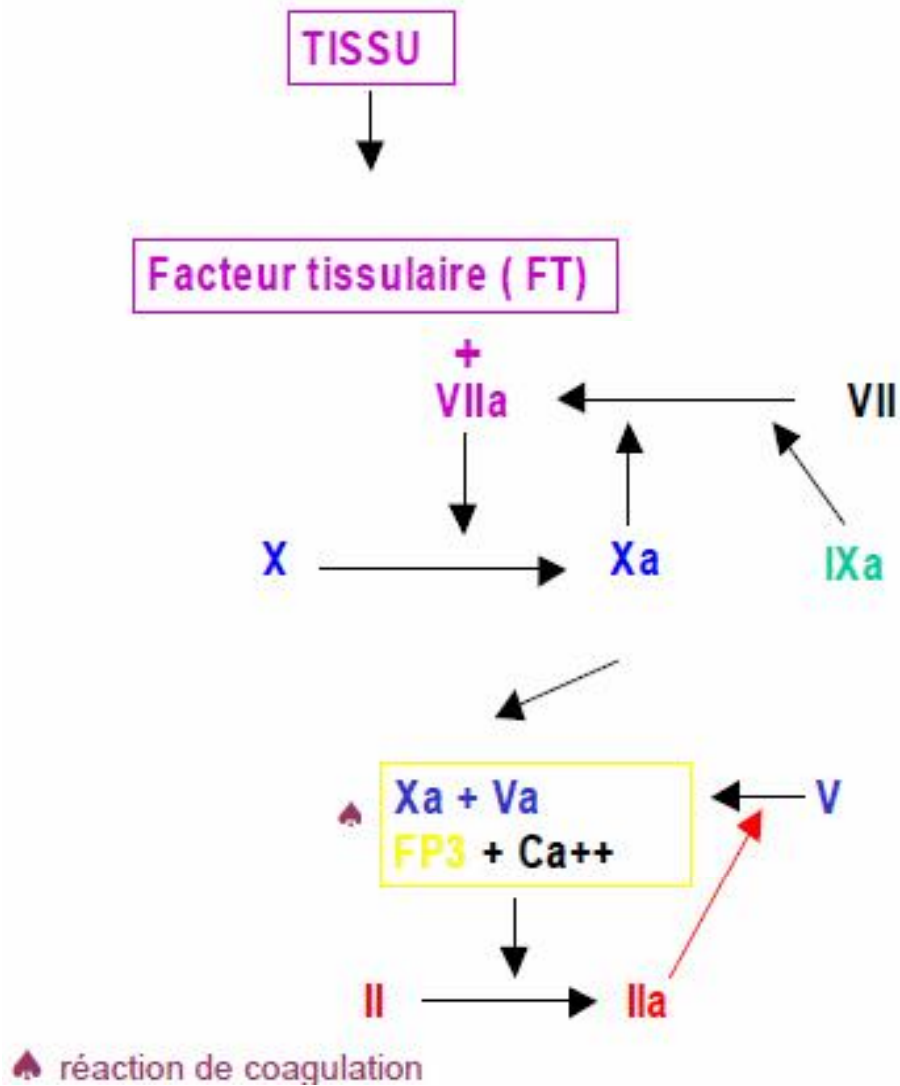


Figure 1: La voie extrinsèque de la coagulation [2]

Coagulation intrinsèque

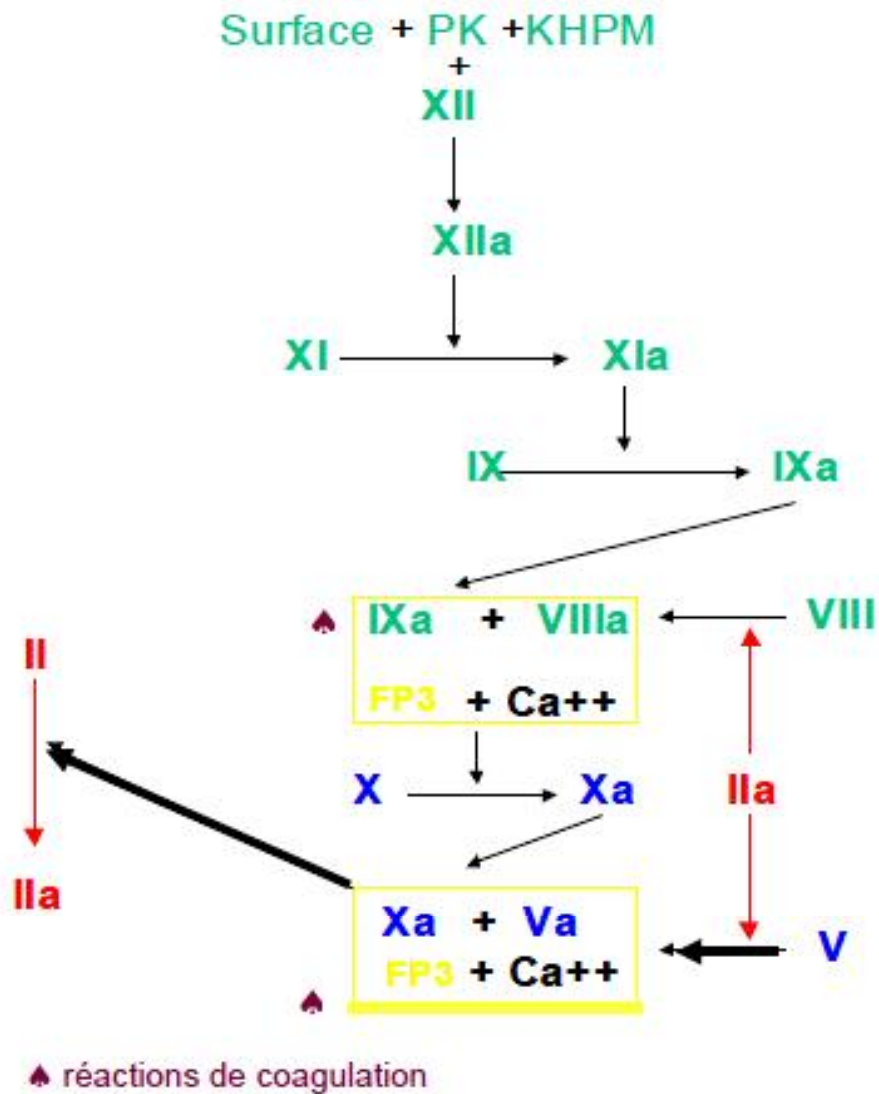


Figure 2 : La voie intrinsèque de la coagulation [2]

Schéma de la fibrinoformation

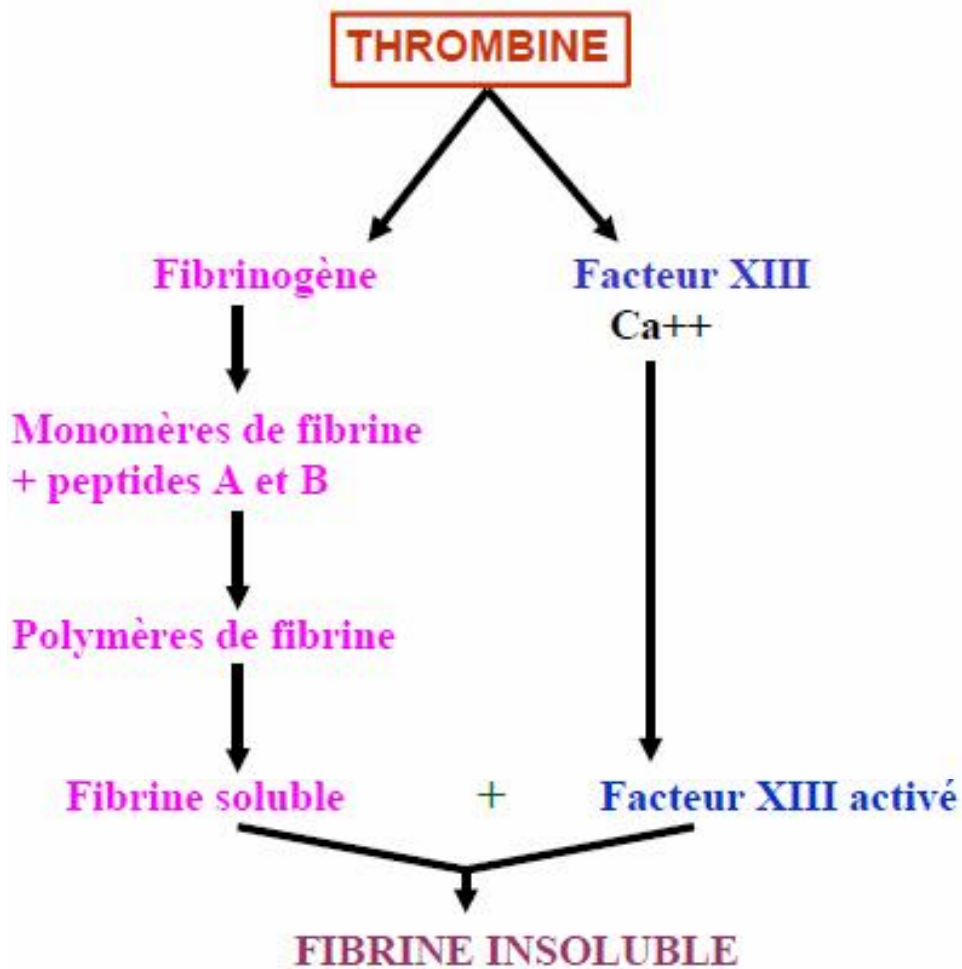


Figure 3 ; Fibrinoformation [2]

3. Fibrinolyse :

La fibrinolyse est un phénomène régulateur de la coagulation. Elle permet la dégradation du thrombus dans les 48 à 72 heures suivant sa formation pour restaurer une circulation sanguine normale. Son but est de débarrasser l'organisme de la fibrine dans les vaisseaux sanguins.

L'enzyme-clé de la fibrinolyse est la plasmine dont le substrat est la fibrine. Le plasminogène est le précurseur de la plasmine. Son activation se fait par la présence de deux enzymes. Le tPA (tissular plasminogen activator) et l'urokinase. Ils sont inhibés par le PAI-1 et le PAI-2 (plasminogen activator inhibitor 1 et 2). Le principal inhibiteur de la plasmine est l'alpha-2 antiplasmine. Le tPA et l'urokinase sont activées par la kallibréine dont le précurseur est modifié par le facteur XIIa associé au KHPM (kininogène de haut poids moléculaire).

Le plasminogène a une grande affinité pour la fibrine parce qu'il possède des sites de liaison efficaces pour la lysine. Cet acide aminé est abondant dans la fibrine. Il en résulte que la plasmine est activée à proximité de son substrat physiologique. La plasmine est une endopeptidase qui rompt plusieurs liens peptidiques précis de la fibrine et la fragmente en produits de dégradation (PDF) progressivement de plus en plus petits jusqu'à ce qu'ils redeviennent solubles et repartent dans la circulation pour être éliminés par le système des histiocytes fixes (Figure 4) [3].

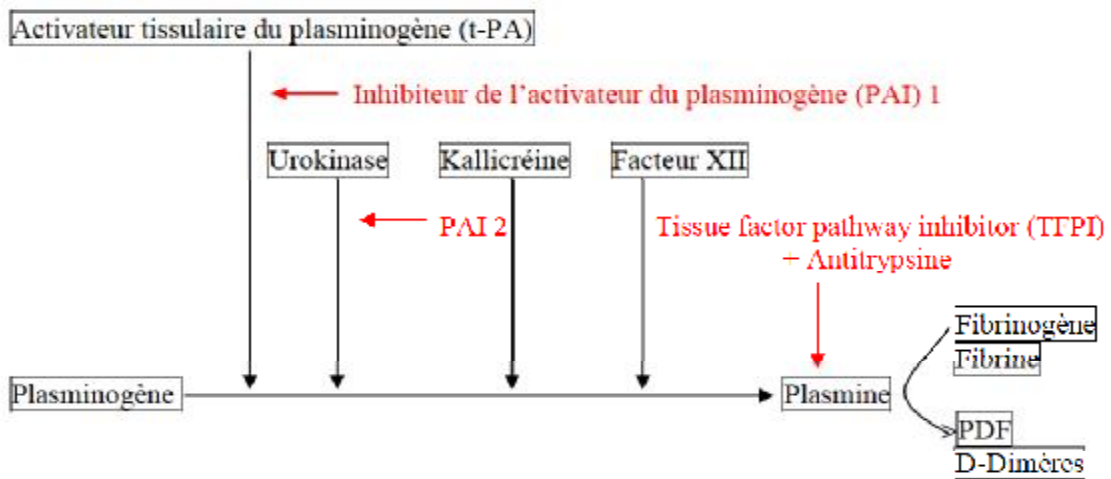


Figure 4: La fibrinolyse [2]

B. Particularités chez le nouveau-né

L'hémostase du nouveau-né à terme, bien que différente de celle de l'adulte, reste équilibrée sans saignement, ni thrombose. Néanmoins, cet équilibre est fragile et le nouveau-né est exposé à des pathologies acquises et constitutionnelles de l'hémostase parfois sévères, dont le diagnostic précoce est essentiel pour garantir un traitement efficace. Plusieurs études ont permis de mieux définir les normes et les particularités de l'hémostase néonatale, et aident à comprendre la physiopathologie et les caractères spécifiques des pathologies hémorragiques et thrombotiques observées à cet âge de la vie.

Le nouveau-né est exposé à une carence en vitamine K avec saignement en raison d'un faible passage transplacentaire de la vitamine K et de faibles taux plasmatiques des facteurs II, VII, IX et X; le diagnostic des déficits constitutionnels est parfois difficile chez le nouveau-né en raison du taux physiologiquement bas de certains facteurs de la coagulation. Les thromboses sont plus rares chez le nouveau-né bien que les taux physiologiques de certains inhibiteurs soient très bas. La pharmacocinétique et les effets pharmacodynamiques des anti thrombotiques sont influencés chez le nouveau-né par la relative immaturité de son hémostase [4].

1. Développement de l'hémostase et conséquences chez le nné

a. Hémostase primaire :

Chez le fœtus normal, la mégacaryocytopoïèse permet, dès la quinzième semaine de vie intra-utérine, de libérer dans la circulation un nombre de plaquettes comparable à celui de l'adulte. Ainsi, le nombre des plaquettes est normal entre 18 et 35 semaines de grossesse, compris entre 200 et 300 g/l, et stable jusqu'à la naissance [5,6]. Morphologiquement, les plaquettes fœtales et néonatales ont un volume similaire à celui mesuré chez l'adulte [7], sauf durant le premier trimestre, où elles

peuvent être plus grandes et contenir moins de granules aux stades les plus précoces du développement.

En cytométrie de flux et à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, il a été montré que, dès la 18^{ème} semaine de grossesse, l'expression membranaire de GPIIb-IIIa (α IIb β 3), récepteur du fibrinogène et de GPIb fixant le facteur Willebrand, est comparable à celle de l'adulte[8].

b. Coagulation plasmatique :

Au décours d'une lésion vasculaire, la coagulation initiée par le facteur tissulaire (FT) conduit à une génération explosive de thrombine qui transforme le fibrinogène en un caillot de fibrine consolidant le thrombus plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire. En l'absence de toute lésion vasculaire, plusieurs inhibiteurs régulent la thrombine et les protéines impliquées pour sa formation, maintenant ainsi un équilibre hémostatique satisfaisant, sans saignement, ni thrombose. Tout au long de la vie intra-utérine, les taux d'activateurs et d'inhibiteurs de la coagulation plasmatique évoluent de façon dynamique jusqu'à la naissance [7,8]. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre les valeurs de l'adulte [9,10].

La coagulation plasmatique est explorable, à l'aide de micro-méthodes, dès la 18^{ème} semaine de vie intra-utérine. A ce stade, le temps de Quick (TQ), le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de thrombine (TT) restent très allongés jusqu'à la 30^{ème} semaine de gestation puis se raccourcissent significativement jusqu'à la délivrance. A la naissance, ces temps de coagulation sont cependant toujours allongés. Le TQ étant très proche de celui d'un adulte sous anti-vitamine K et le TCA étant comparable à celui obtenu lors d'un traitement par l'héparine. Ces résultats sont le reflet chez le fœtus et le nouveau-né d'une synthèse réduite par le foie de la plupart des facteurs de la coagulation (avec de faibles taux d'ARNm dans les hépatocytes), et

d'une clairance majorée de ces protéines. Néanmoins, la génération de thrombine étudiée en présence de thrombo-moduline, récepteur endothélial de la thrombine qui active la protéine C, est comparable chez le nouveau-né sain et l'adulte [11], confirmant l'existence à cet âge de la vie d'une balance hémostatique bien équilibrée.

➤ Facteurs vitamine K-dépendants :

Entre la 20^{ème} et la 30^{ème} semaine d'aménorrhée, les taux de facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX et X, sont stables, compris entre 10 % pour le facteur IX et 30 % pour le facteur VII [12]. Ces taux augmentent ensuite au cours des dix dernières semaines de la vie intra-utérine, avec à la naissance des valeurs de 30 à 50 % [8], qui ne seront identiques à celles de l'adulte qu'après 6 mois de vie [8]. Deux causes peuvent expliquer ces faibles taux, le déficit en vitamine K et l'immaturation hépatique. La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase hépatocytaire qui assure la gamma-carboxylation des facteurs II, VII, IX, X, et des protéines C et S. Ainsi, sont mis en place les résidus d'acide gamma-carboxyglutamique (GLA) indispensables à l'accrochage de ces protéines en présence de calcium aux phospholipides anioniques. Ce processus étant nécessaire à une cinétique enzymatique et à une coagulation normale. La seule source de vitamine K pour le fœtus est maternelle mais, le transfert materno-fœtal de cette vitamine reste faible [13]. À la naissance, l'enfant présente donc un taux sérique de vitamine K1 très bas avec de faibles réserves. Cependant, chez le nouveau-né sain, l'activité et le taux antigénique des protéines vitamine K-dépendantes sont très comparables et aucune molécule non γ - carboxylée de facteur II n'est détectée. La vitamine K est, chez le nouveau-né sain tout comme chez le fœtus, suffisamment abondante au sein des microsomes hépatiques pour permettre la synthèse de protéines physiologiquement actives, même si elles sont produites en quantités plus faibles.

➤ Facteurs du système contact :

Les concentrations des quatre protéines du système contact sont basses et évoluent peu entre la 19^{ème} (15 %), et la 38^{ème} semaine d'aménorrhée (20–25 %), avec à la naissance des valeurs d'environ 35 % pour la prékallicréine, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI et de 70 % pour le facteur XII. Ces faibles taux contribuent nettement à l'allongement du TCA chez le nouveau-né.

➤ Facteurs V et VIII :

Les facteurs V et VIII sont les cofacteurs enzymatiques des sérine-protéases Xa et IXa. Chez le fœtus, leur taux reste faible jusqu'à la 30^{ème} semaine d'aménorrhée (30 %), augmentant ensuite régulièrement pour atteindre à la naissance des valeurs proches de celles de l'adulte.

➤ Fibrinogène et facteur XIII :

La concentration du fibrinogène augmente régulièrement au cours de la vie fœtale avec, à la naissance, des taux équivalents aux normes basses de l'adulte sain. Toutefois, la quantité de fibrinogène fonctionnel est constamment inférieure à son taux antigénique.

L'existence d'un fibrinogène « foetal » est vraisemblable avec un trouble de la polymérisation lié à un excès relatif en acide sialique. De fait, il a été démontré qu'un variant du fibrinogène (Fib420) était présent en plus grande quantité chez le nouveau-né [14], mais avec des conséquences fonctionnelles non identifiées.

Le taux de facteur XIII, stable entre la 19^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée (environ 30 %), augmente au cours des dix dernières semaines de la gestation, avec à la naissance, des valeurs très proches de celles de l'adulte (Tableau 1 et 2).

Tableau 1: Temps globaux et facteurs de la coagulation pendant la Période foetale [22].

	19-23 SA	24-29 SA	30-38 SA
I (%)	0,85(0,57-1,5)	1,12(0,65-1,65)	1,35 (1,25-1,65)
II (%)	16,9 (10-24)	19,9 (11-30)	27,9 (15-50)
V (%)	32,1 (21-44)	36,8 (25-50)	48,9 (23-70)
VII (%)	27,4 (17-37)	33,8 (18-48)	45,9 (31-62)
VIII (%)	34,5 (18-50)	35,5 (20-52)	50,1 (27-78)
IX (%)	10,1 (6-14)	9,9 (5-15)	12,3 (5-24)
X (%)	20,5 (14-29)	24,9 (16-35)	28 (16-36)
XI (%)	13,2 (8-19)	12,1 (6-12)	14,8 (6-26)
XII (%)	14,9 (6-25)	22,7 (6-40)	25,8 (11-50)
PT (s)	32,5 (19-45)	32,2(19-44)	22,6(16-30)
TT (s)	34,2 (21-24)	26,2 (24-28)	21,4 (17-23,3)
TCA (s)	168,8 (83-250)	154 (87-210)	104,8 (76-128)

PT : temps de Quick ; TCA : temps de céphaline activé ; TT : temps de thrombine ; Fg : fibrinogène ; SA : semaines d'aménorrhée; s : secondes. Entre parenthèses, les intervalles des valeurs normales pour 95 % de la population.

Tableau 2: Evolution des taux des facteurs de la coagulation après la naissance [22,10].

	j1	j3-5	j30	j90	6 mois-1 an
I (g/l)	1,92-3,74	2,83-4,01	0,82-3,83	0,82-3,83	0,82-1,83
II (%)	41-69	50-73	62-103	62-103	62-103
V (%)	64-103	92-154	94-141	94-141	94-141
VII (%)	52-88	67-107	83-160	83-160	83-160
VIII (%)	105-329	82-274	54-145	89	97
VWF (%)	50-287	50-214	50-246	50-266	50-197
IX (%)	35-56	44-97	43-121	43-121	43-121
X (%)	46-67	46-75	77-122	77-122	77-122
XII (%)	43-80	14-80	20-135	20-135	20-135

VWF : facteur Willebrand.

➤ Inhibiteurs de la coagulation :

Chez l'adulte sain, la thrombine est directement inhibée par l'antithrombine III, et plus accessoirement par le cofacteur II de l'héparine ou l'alpha-2 macroglobuline. Par ailleurs, la génération de thrombine est limitée surtout par le système protéine C/protéine S, qui protéolyse les facteurs Va et VIIIa, et plus accessoirement par le TFPI (tissue factor pathway inhibitor), inhibiteur de la voie dépendante du facteur tissulaire. Chez le nouveau-né et le fœtus existe, tout comme chez l'adulte, un équilibre entre les activateurs de la coagulation et leurs inhibiteurs. L'antithrombine III et le cofacteur II de l'héparine augmentent régulièrement au cours de la vie foetale pour atteindre à la naissance une valeur de 50 %. Les taux de l'adulte n'étant atteints qu'à l'âge de 3 mois [9].

En revanche, l'alpha-2 macroglobuline est plus élevée au cours de la vie foetale, avec même, à la naissance, des taux supérieurs à ceux de l'adulte. Ce taux augmente encore en période post-natale, avec à l'âge de six mois une valeur deux fois supérieure à celle de l'adulte. Cette élévation peut persister jusqu'à l'âge de 18 ans [10,15]. Pendant cette période de la vie, le rôle de l'alpha-2 macroglobuline pour inhiber la thrombine est donc probablement majeur, permettant ainsi, dès la période foetale et néonatale, un niveau global d'inhibition équivalent à celui de l'adulte. De plus, chez le nouveau-né, des taux circulants élevés de dermatane sulfate assureraient une inhibition plus importante de la thrombine par le cofacteur II de l'héparine. En revanche, les systèmes inhibant la génération de thrombine sont plus faiblement représentés pendant les périodes foetale et néonatale.

Les taux de la protéine C et de son cofacteur, la protéine S, synthétisés par le foie en présence de vitamine K, sont très bas chez le fœtus, entre 10 et 16 % pour la protéine C et 16 et 20 % pour la protéine S. A la naissance, ils atteignent des valeurs entre 30 et 40 %, évoluant peu pendant les six premiers mois de vie. Chez l'adulte,

40 % de la protéine S totale circule librement dans le plasma, seule forme active comme cofacteur de la protéine C. Alors que 60 % est sous forme liée à la C4b-BP (ou C4b *binding protein*, régulatrice du complément), et donc inactive. Chez le fœtus et le nouveau né, la protéine S circule essentiellement sous forme libre et donc active, et cet équilibre différent de celui de l'adulte peut être expliqué par les faibles taux de la C4b-BP [16-18].

Durant le dernier mois de la vie intra-utérine et dans les heures qui suivent l'accouchement, d'importantes modifications de l'hémostase sont observées, liées à une maturation hépatocytaire, avec une augmentation plus rapide et plus importante du taux de la plupart des protéines de la coagulation (Tableau 3 et 4).

c. Fibrinolyse :

La fibrinolyse est un processus physiologique qui permet la dissolution du caillot de fibrine formé lors de la coagulation plasmatique. Pendant la vie fœtale, le système de la fibrinolyse est encore immature mais les taux des activateurs et des inhibiteurs sont stables et les variations les plus importantes ne surviennent qu'au moment de la naissance et en période post-natale [19].

Chez le nouveau-né, le temps de lyse des euglobulines est comparable à celui de l'adulte mais il peut être plus court transitoirement à la naissance avec une activation de la fibrinolyse lors de la délivrance. À cette période de la vie, le taux de plasminogène est d'environ 50 % avec des valeurs de glycoprotéine riche en hydroxyproline (HRGP) et de la lipoprotéine (a) toujours très faibles. Les taux des activateurs du plasminogène sont comparables à ceux de l'adulte mais les taux du PAI-1 et du PAI-2 restent toujours faibles. D'autres études montrent la présence de taux élevés de tPA probablement libéré par les vaisseaux lors de l'accouchement [20] avec des taux variables de PAI-1 [15].

Les inhibiteurs de la plasmine (α 2-antiplasmine, α 2-macroglobuline et α 1-antitrypsine) ont des taux proches de 40 % chez le fœtus et augmentent très

significativement à la naissance avec, chez le nouveau-né, des taux d' α 2-macroglobuline supérieurs à ceux de l'adulte. De plus, les taux de TAFI (thrombin activable fibinolysis inhibitor), carboxypeptidase diminuant les effets du tPA sur le caillot de fibrine, sont plus élevés dans le sang du nouveau-né [21].

Tableau 3: Valeurs des inhibiteurs de la coagulation pendant la période fœtale [22].

	19-23 SA	24-29 SA	30-38 SA
AT (%)	20,2 (12-31)	30 (20-39)	37,1 (24-55)
PC Ag (%)	9,5 (6-14)	12,1 (8-16)	15,9 (8-30)
PC Act (%)	9,6 (7-16)	10,4 (8-13)	14,1 (8-18)
Total PS (%)	15,1 (11-21)	17,4 (14-25)	21 (15-30)
PS libre (%)	21,7 (13-32)	27,9 (19-40)	27 (18-40)
C4b-BP (%)	1,8 (0-6)	6,1 (0-12,5)	9,3 (5-14)
HCII (%)	10,3 (6-16)	12,9(5,5-20)	21,1 (11-33)
TFPI (%)	21 (16-29,2)	20,6(13,4-33,2)	20,7 (10,4-31,5)

SA : semaine d'aménorrhée ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S ;
C4b-BP : C4 binding protein ; HCII : héparine cofacteur II ; TFPI : inhibiteur du
facteur tissulaire.

Tableau 4: Taux d'inhibiteurs de la coagulation selon l'âge après la naissance[22].

	j1	j3-5	j30	j90	j180-1 an
AT (%)	58-90	60-89	72-134	72-134	72-134
Protéine C (%)	24-40	24-51	28-124	28-124	28-124
Protéine S (%)	28-47	33-67	29-162	29-162	29-162
AT(%) p	14-62	30-82	37-81	45-121	52-128
Protéine C (%) p	12-44	11-51	15-59	23-67	31-83
Protéine S (%) p	14-38	13-61	28-90	40-112	44-120

P : Intervalles de valeurs pour les prématurés de 30-36 semaines de gestation. AT :
antithrombine.

III. EXPLORATION DE L'HEMOSTASE A LA PERIODE NEONATALE

Les circonstances d'explorations de l'hémostase chez les nouveau-nés sont rares. Elles recouvrent principalement 3 situations :

- l'exploration préopératoire.
- le nouveau-né ayant une thrombose.
- le nouveau-né qui saigne.

Dans tous les cas, les particularités physiologiques de l'hémostase à la naissance doivent être connues pour interpréter au mieux un bilan d'hémostase chez le nouveau-né [23].

A. Problèmes pratiques du prélèvement

Les évolutions technologiques ont permis de réduire le volume des prélèvements. Mais l'obtention d'un prélèvement veineux direct, répondant aux bonnes conditions pré-analytiques pour l'étude de l'hémostase reste un problème en pédiatrie [24]. Les systèmes de prélèvements sous vide peuvent rarement être utilisés et les prélèvements en microtubes (1 ou 1,3 ml) sont plus souvent coagulés que les prélèvements sous vide.

Ces microtubes doivent faire l'objet d'un examen soigneux par le technicien pour éviter de travailler sur des prélèvements de mauvaise qualité. Chez les nouveau-nés, un hématoците élevé (> 55 %) peut rendre difficile l'interprétation des tests globaux car le rapport entre la concentration de citrate de sodium et le volume plasmatique n'est pas optimal. Il est parfois nécessaire de prélever sur un tube dont le volume de citrate est adapté au volume plasmatique. Chez le nouveau-né et le prématuré, on peut avoir recours aux prélèvements capillaires par microméthodes, obtenus au doigt ou au talon, pour le dosage des facteurs de la coagulation et du fibrinogène. Ces techniques nécessitent un personnel expérimenté [24].

B. Hémostase préopératoire

En raison d'une anamnèse non informative, le bilan d'hémostase est quasi systématique avant une chirurgie chez le nouveau-né. L'interrogatoire auprès de la famille est toutefois indispensable afin de chercher une histoire hémorragique ou thrombotique familiale[25]. Le bilan minimum doit comprendre une numération plaquettaire, un temps de Quick (TQ) qui explore les facteurs de la voie extrinsèque (VII, X, V, II et le fibrinogène), et un temps de céphaline + activateur (TCA) qui explore la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène). La faible fréquence des déficits sévères en facteur VII, fait discuter l'intérêt du TQ dans les bilans préopératoires.

De plus, lorsque de faibles quantités de sang peuvent être recueillies, il est préférable de faire d'emblée les facteurs du complexe prothrombinique, qui sont réalisés à partir d'une dilution du plasma au 1/10. D'autant plus que chez les nouveaux-nés, le TQ est souvent moins informatif que le dosage des facteurs. En effet, il n'est pas rare d'avoir un TQ normal avec des taux de facteur II et VII+X inférieurs à 50 %. Il est donc important que les biologistes recevant des prélèvements de néonatalogie discutent de ces particularités avec les cliniciens. De part sa sensibilité à l'héparine et aux anticoagulants circulants de type lupique, le TCA manque de spécificité pour le dépistage préopératoire des déficits exposant à un risque hémorragique. L'établissement des valeurs normales du TCA reste un problème en pédiatrie. Compte tenu du déficit des facteurs de la coagulation chez le nouveau-né, l'allongement du TCA par rapport aux normes adultes est physiologique. Chez l'adulte, on parle d'allongement quand le ratio du TCA malade/témoin est $\geq 1,2$. Chez le nouveau-né, ce ratio est compris entre 1,3 et 1,5, lorsque l'on considère la valeur témoin adulte. Comme toujours il est conseillé aux laboratoires d'établir leurs propres normes, ce qui est difficile en pratique car il faudrait disposer d'un grand nombre de

prélèvements d'enfants sains dans les différentes tranches d'âge. Le travail de Monagle et al. illustre la difficulté d'établir des normes universelles dans cette population [26].

C. Exploration d'une thrombose

Compte tenu des difficultés d'interprétation des dosages plasmatiques des inhibiteurs de la coagulation, l'intérêt de réaliser un bilan de thrombophilie en période néonatale est discuté, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas de données claires sur la durée du traitement anticoagulant lors de la détection d'une anomalie [27]. La question du bilan doit se poser chez le nouveau-né présentant une thrombose veineuse symptomatique et non pour des enquêtes familiales. La recherche de facteurs biologiques prédisposant doit être guidée par le contexte clinique et comprendre plusieurs étapes.

a. Bilan de première intention

Au départ et si possible avant la mise en route du traitement anticoagulant, les examens biologiques suivants doivent être pratiqués :

- Le dosage en urgence des protéines C et S est indispensable devant un purpura néonatal non infectieux caractéristique des déficits homozygotes en protéines C et S [28].
- La recherche d'une mutation G1691A du facteur V car l'étude de la résistance à la protéine C est délicate à interpréter à l'âge où le TCA est physiologiquement allongé.
- La mutation G20210A du facteur II.
- Dosages des facteurs vitamino-K dépendants pour l'interprétation correcte d'un déficit,
- Dosage de l'antithrombine III.

Le bilan doit être refait 3 à 6 mois après l'épisode thrombotique initial. Si le traitement a été mis en route, il est nécessaire de refaire ces mêmes investigations à distance après arrêt de tout traitement anticoagulant.

b. Bilan de deuxième intention

D'autres anomalies biologiques ne sont recherchées que dans un second temps et après négativation confirmée d'un premier bilan:

- Les dosages plasmatiques de l'homocystéine, une dysfibrinogénémie (temps de thrombine allongé), une dysplasminogénémie.
- L'intérêt de doser aussi la lipoprotéine (a), les facteurs XII, VIII, IX, XI, le TFPI, le tPA ou l'héparine 2 cofacteurs reste controversé chez l'enfant.
- La recherche d'anticorps anti phospholipides sera nécessaire en cas d'accident vasculaire ischémique et/ou d'antécédents maternels auto-immuns.

L'intérêt et les indications de la recherche systématique de facteurs génétiques prédisposant à la thrombose restent à démontrer chez l'enfant comme chez l'adulte. Certains ne les recommandent que dans deux indications cliniques.

- chez les nouveau-nés en cas d'accident vasculaire ou de thrombose non induite par un cathéter.
- (et chez les adolescents en cas de thrombose spontanée) [29].

D. Exploration d'un syndrome hémorragique

En l'absence d'antécédents familiaux orientant vers le dosage spécifique d'un facteur, il est préférable de réaliser le dosage de tous les facteurs sans passer par les tests globaux. Chez un nouveau-né qui saigne, on réalisera donc le dosage des facteurs II, V, VII, X, VIII, IX, XI et du fi brinogène. À l'exception du déficit en VIII, seuls les déficits profonds homozygotes pourront être diagnostiqués à la naissance.

Devant un taux diminué mais non effondré, le prélèvement des parents peut être utile afin de conforter une suspicion de déficit constitutionnel.

La numération plaquettaire est indispensable. Si des anomalies de l'hémostase primaire sont suspectées, là encore on évitera les tests globaux type PFA (Platelet Function Analyzer) très consommateur de sang et aux exigences pré-analytiques peu compatibles avec les difficultés de prélèvement chez les nouveau-nés. Pour l'exploration des fonctions plaquettaires, l'analyse par cytométrie en flux est la plus adaptée au nouveau-né compte tenu des faibles quantités de sang nécessaires. Elle permet de quantifier les principales glycoprotéines plaquettaires et d'étudier des marqueurs d'activation. L'interprétation devra se faire en fonction des normes spécifiques aux nouveau-nés [30].

IV. ANOMALIES DE LA COAGULATION ET THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLES

A. Déficit en inhibiteurs de la coagulation

1. Déficit en protéine C

La protéine C est une sérine-protéase vitamine K dépendante qui agit comme un anticoagulant naturel en inactivant les facteurs Va et VIIIa de la coagulation (le suffixe « a » désignant ici la forme active du facteur). Elle circule sous forme inactive dans le plasma et est activée par la thrombine à la surface des cellules endothéliales, lorsque cette thrombine est liée à la thrombomoduline. La protéine C activée nécessite la présence d'un cofacteur : la protéine S dont le déficit se manifeste par la même symptomatologie que le déficit en protéine C.

Les déficits constitutionnels en protéine C se manifestant par des thromboses vasculaires se transmettent habituellement sur le mode autosomique dominant. Leur pénétrance est variable. Elle est retrouvée chez 3% des patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse primitive.

Les modes de transmission apparaissent cependant complexes. En effet, les études de cohortes de patients thrombophiliques montre que la prévalence du déficit en PC associé à des thromboses dans la population générale est comprise entre 1 / 16 000 et 1 / 36 000. Une prévalence beaucoup plus forte du déficit en PC asymptomatique a cependant été mise en évidence dans des populations saines de donneurs de sang (1 / 200 à 1 / 700). Une forme très sévère du déficit peut refléter un état homozygote.

Il existe également une résistance génétique à la protéine C activée qui se transmet de manière autosomale dominante. C'est l'équivalent (à un degré moindre néanmoins) d'un déficit en protéine C. Comme le montre la figure (5), la protéine C a

une action sur les facteurs V et VIII de la coagulation. Le facteur V, appelé également proaccéléline, est une protéine contenue dans le plasma normal. Sous forme activée (ou facteur Va ou accéléline) elle accélère la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

La mutation entraînant cette résistance est située en position 1691 du gène codant pour le facteur V. Il y a alors substitution d'une arginine par une glutamine en position 506. Le changement de cette arginine entraîne une modification de la conformation protéique, au lieu du clivage enzymatique du facteur V par la protéine C activée. Ce processus donne naissance à une nouvelle molécule portant le nom de facteur V Leiden. Les porteurs de cette mutation sont alors résistants à l'action anticoagulante de la protéine C et deviennent de ce fait prédisposés aux thromboses(Figure 5)[2, 31,32].

2. Déficit en protéine S :

La protéine S (PS) est le principal cofacteur de la PC. C'est une glycoprotéine monocaténaire vitamine K-dépendante. La PS est produite par le foie, mais elle a également été localisée dans la cellule endothéliale, le mégacaryocyte et la cellule de Leydig. Elle est synthétisée sous la forme d'un précurseur de 676 AA comprenant une séquence leader éliminée avant la sécrétion, un peptide signal hydrophobe et un pro-peptide comportant le site de reconnaissance de la carboxylase, analogue à celui des autres facteurs vitamine K-dépendants. La forme mature de la PS (635 AA) consiste en un domaine GLA (acides < carboxyglutamique) comportant 11 résidus GLA, un peptide de liaison, une boucle sensible à la thrombine (BST). La PS augmente l'affinité de la PCa pour les phospholipides chargés négativement, formant un complexe PCa-PS lié à la membrane, rendant les facteurs Va et VIIIa plus accessibles au clivage par PCa.

D'autres mécanismes d'action indépendants de la PC ont été évoqués mais leur importance physiologique n'est pas fermement établie. En particulier, la PS pourrait avoir une activité anticoagulante directe grâce à ses capacités de liaison et d'inhibition des facteurs Xa, Va et VIIIa et de compétition par rapport aux facteurs procoagulants pour la liaison aux phospholipides. Elle pourrait aussi stimuler l'inhibition de la voie du facteur tissulaire par le tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Le déficit en PS est retrouvé chez 2 à 3% des patients thrombophiliques. Aucune étude de la prévalence du déficit en PS dans la population générale n'a été publiée. L'extrapolation des résultats obtenus dans des cohortes de patients atteints de thrombose permet de l'estimer à 1/33 000. Le déficit homozygote se traduit rarement par un purpura fulminans [2].

3. Déficit en antithrombine III :

Il y a également le déficit en antithrombine. Cette glycoprotéine est synthétisée par le foie et est capable d'inhiber plus de 75% de l'activité de la thrombine, mais également les facteurs Xa, IXa et XIa. [31].

Le déficit en ATIII est retrouvé chez 1 à 2% des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse primitive. La prévalence du déficit en AT symptomatique dans la population générale est comprise entre 1/2000 et 1/5000. Certains déficits homozygotes en ATIII sont probablement incompatibles avec la vie. L'expression clinique peut être précoce. Il s'agit d'une maladie thromboembolique sévère, avec parfois des manifestations artérielles [2].

Il semblerait aussi, de façon paradoxale, que le déficit puisse aussi mener à un risque accru de saignement lorsqu'il est associé à un déficit en facteur de coagulation [32].

4. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (ou TFPI)

L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (ou Tissue Factor Pathway Inhibitor : TFPI) est une protéine intervenant dans la régulation de la coagulation sanguine. Son gène est situé sur le chromosome 2. Le TFPI est produit par la cellule endothéliale et son rôle est d'inhiber le complexe facteur tissulaire–facteur VIIa [33].

B. Mutations G20210A du facteur II et G1691 A du facteur V

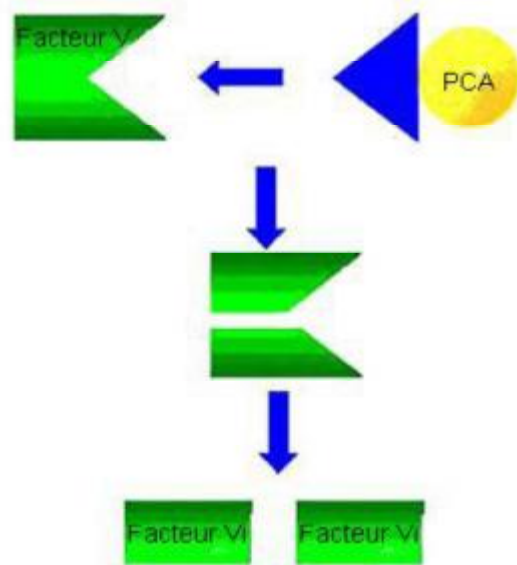
1. Mutations G20210A du facteur II

La prothrombine (ou facteur II) a un poids moléculaire de 72 kDa et une concentration plasmatique comprise entre 100 et 150 mg/L. Elle possède trois ponts disulfures qui forment trois boucles (dites aussi kringles). Le facteur II est une protéine vitamine K dépendante produite au niveau du foie. La thrombine est produite par le clivage de deux sites de la prothrombine par le facteur Xa. C'est l'enzyme clé de la coagulation car c'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine.

Les rôles de la thrombine sont multiples. Elle est retrouvée dans les processus d'hémostase où elle transforme le fibrinogène en fibrine, active les plaquettes, les facteurs V, VIII et XI. Le rétrocontrôle (pour éviter l'emballement de la coagulation) est effectué par son association avec la thrombomoduline qui entraîne l'activation de la protéine C qui en retour inhibe les facteurs Va et VIIIa. La prothrombine a également un effet prothrombotique par stimulation du facteur VII tissulaire, ainsi qu'un effet pro-inflammatoire en stimulant la sécrétion d'interleukine 6.

La mutation G20210A du facteur II est une anomalie moléculaire de la prothrombine qui met en jeu le remplacement d'une guanine (G) par une adénine (A) au niveau du nucléotide 20210 [34]. Celle-ci entraîne à la fois une augmentation de la quantité et de l'activité du facteur II et donc des risques de thrombose par surproduction de fibrine.

La prévalence de la mutation hétérozygote est de 1-2 % dans la population générale, de 4-6 % chez les patients atteints de thrombose [35]. Le risque d'une thrombose est 2-3 fois plus élevé chez les sujets porteurs de cette anomalie comparés aux personnes ne portant pas la mutation. Celle-ci est d'ailleurs souvent associée chez ces sujets à d'autres Thrombophilies héréditaires, comme le facteur V Leiden (R506Q), l'hyperhomocystéinémie ou un déficit en antithrombine, ou en protéines C et S. A l'état homozygote la mutation est la cause de maladies thrombo-emboliques plus sévères.



Facteur V normal : La PCA se lie au facteur V et le clive en 2 fragments inactifs (facteur VI)

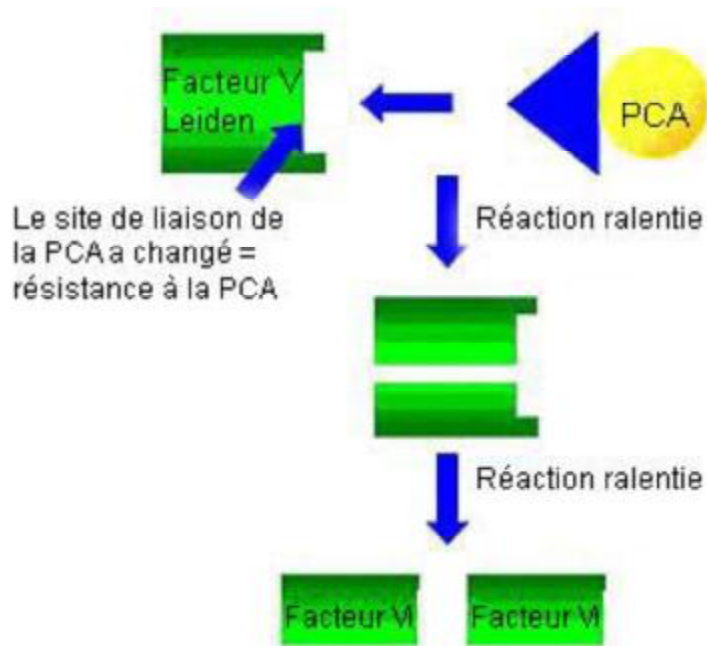


Figure 5 : Action de la protéine C activée (PCA) sur le facteur V normal (schéma Du haut) et le facteur V Leiden (schéma du bas). [36]

2. Mutation G1691 A du facteur V : Facteur V Leiden

Le facteur V n'a pas d'activité enzymatique propre mais agit comme cofacteur du facteur X. Leur association forme le complexe prothrombinase qui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Contrairement au facteur II, il n'est pas vitamine K dépendant.

Nous avons vu que le remplacement d'une guanine par une adénine au niveau du nucléotide 1691 du gène du facteur V entraîne une résistance à la protéine C activée [37]. Cette anomalie génétique est l'une des causes les plus fréquentes de thrombose veineuse de nature héréditaire. La fréquence de la mutation Leiden en Europe est d'environ 6 à 8 % dans la population avec des variations importantes entre le nord et le sud (10 à 15 % d'hétérozygotes en Suède contre 2 à 3 % en Grèce). Comme la modification concerne plus de 2 % de la population, on parle plutôt par définition de polymorphisme du facteur V. Ce chiffre explique l'incidence relativement élevée des maladies vasculaires parmi les caucasiens tandis que d'autres populations (asiatique, africaine, aborigène) sont quasi-indemnes de cette mutation. Il existe aussi, dans un petit nombre de cas (environ 5 %), des résistances à la protéine C activée acquises, qui ne sont pas associées à la mutation V Leiden.

La résistance à la Protéine C activée est ainsi retrouvée chez 20 à 60 % des patients thrombophiliques et c'est actuellement le facteur de risque thrombotique génétique le plus fréquent [38;39].

C. Homocystinurie

L'homocystinurie est une maladie métabolique rare de l'enfant (1 pour 65 000 à 1 pour 500 000 naissances selon les pays) consécutive à une erreur innée du métabolisme de la méthionine.

Dans sa forme classique, il s'agit d'un déficit en cystathionine B-synthétase.

Elle est caractérisée par une accumulation majeure et permanente d'homocystéine plasmatique. Le phénotype clinique chez les sujets homozygotes associe un aspect marfanoïde avec une anomalie de la croissance osseuse, cyphoscoliose et ostéoporose, une atteinte neurologique (retard mental et épilepsie), luxation du cristallin et des thromboses artérielles et veineuses. Ces thromboses atteindraient 25 % des patients non traités avant l'âge de 30 ans et affecteraient pour moitié le réseau veineux et pour moitié le réseau artériel.

Ces accidents thrombotiques pourraient être la conséquence d'un excès d'adhésivité des plaquettes ainsi que d'un déficit en facteur VII. Le traitement par vitamine B6 semble stabiliser la maladie et diminuer le risque vasculaire[2].

D. Lipoprotéine (a)

Les lipoprotéines sont constituées d'une fraction protéique et d'une fraction lipidique. Leur rôle est de transporter les lipides dans la circulation sanguine. Une grande majorité des lipoprotéines sont riches en cholestérol ou triglycérides et transportent les lipides dans tout l'organisme pour qu'ils soient captés par les cellules. Le cholestérol transporté par les lipoprotéines de faible densité (LDL) est en effet essentiel pour l'intégrité de la membrane cellulaire, la production des hormones sexuelles, des stéroïdes, des acides biliaires et de la vitamine D. En excès, cependant, le LDL peut conduire à des dépôts graisseux (plaques) dans les parois artérielles aboutissant au durcissement et au rétrécissement de la lumière des

vaisseaux sanguins et à la formation de stries graisseuses. Cette athérosclérose induit donc une sténose artérielle et augmente donc le risque d'infarctus du myocarde ou cérébral.

Jusqu'à présent, aucun rôle physiologique n'a pu être attribué à la Lp(a). Par contre son rôle délétère sur les vaisseaux a bien été montré.

Bien que le dosage ne soit pas parfaitement standardisé, la référence pour le dosage de la Lp(a) est une technique néphélométrique utilisant un réactif spécifique : le N Latex Réactif Lp(a)[36].

PARTIE PRATIQUE

I. MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective, au niveau du service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale du CHU HASSAN II de Fès sur une période de deux ans s'étalant du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2013. Nous avons étudié dans cette étude les dossiers des nouveau-nés chez qui on a diagnostiqué une thrombose vasculaire sur un total de 2280 hospitalisations. Toutes les thromboses vasculaires, artérielles ou veineuses, périphériques ou profondes, ont été retenues.

Les observations ont été rapportées puis l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives ont été rassemblées dans des tableaux récapitulatifs avant de procéder à les analyser.

II. RESULTATS

A. Nombre total des dossiers retenus :

Dans cette période on a objectivé 17 observations

B. Observations :

Observation 1

Il s'agit d'un nouveau-né (nné) de sexe féminin, de mère âgée de 22 ans, femme au foyer, père âgé de 35 ans, chauffeur de fonction, admis à l'âge de 18 jours de vie pour prise en charge d'un refus de téter et fièvre. La grossesse était suivie, menée à terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse, avec épisiotomie, à un centre hospitalier périphérique. La présentation était céphalique, le liquide amniotique était teinté. La durée du travail était de 20 heures Avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. Le début de la symptomatologie remonte à deux jours avant son admission par l'installation d'un refus de téter associé à une hypotonie généralisée et une fièvre motivant la famille à consulter chez un médecin qu'il l'a référé chez nous pour prise en charge. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé conscient, hypotonique, cris plaintif avec des reflexes archaïques faibles et une fontanelle antérieure bombante et disjonction des sutures (**Figure6**). La température était à 38.3C°, le poids à 3500g, la fréquence respiratoire à 45cycles/minute, la fréquence cardiaque à 150 battements/minute et les pouls périphériques étaient bien perçus. L'examen cutané a objectivé la présence de lésions de scarifications abdominales avec un ombilic infecté. Le bilan initial a montré des globules blancs (**GB**) à 20.100 élément/mm³, une **C-réactive protéine** à 155mg/dl, **des plaquettes** à 788.000/mm³ et un **taux d'hémoglobine** à 16.6 g/dl. **Une ponction lombaire** a été faite montrant un liquide trouble, des GB à 1400 élément/mm³, des globules rouges à 400 élément/mm³, une glucorachie à 0.06g/l, une proteinorrhachie à 1.95g/l et la culture était négative. L'hémoculture était faite revenant positive à *Klebsiella pneumoniae*. L'ionogramme montrait une **natrémie** à 129 mmol/l, une **kaliémie** à 5 mmol/l, une **calcémie** à 101mg/l et une **glycémie** à 0.74g/l. Le bilan rénal montrait une **urée** à 0.07g/l et une **créatininémie** à 3mg/l. **L'échographie transfontanellaire** a montré un dilatation du

système ventriculaire. **La TDM cérébrale** objectivait des plages hypodenses cortico-sous corticales, hémisphériques bilatérales, plus importantes à gauche avec une thrombose du sinus longitudinal supérieur (**Figure7**). Présence d'une dilatation tri ventriculaire avec un diamètre transverse du V3 mesurant 13mm, et des carrefours mesurant 19mm à droite et 22mm à gauche. **L'échographie abdominale** était sans particularités. La patiente était mise sous ration de base, une antibiothérapie à base de C3G, Gentamycine puis Vancomycine et Amiklin avec un traitement anticonvulsivant à base de Gardéнал, vu la survenue des crises convulsives. L'évolution clinique après un mois d'hospitalisation était favorable, marquée par l'amélioration des signes cliniques et biologiques. Le bébé était revu en consultation régulièrement. Les **TDM** de contrôle ont montré la persistance des plages hypodenses cortico-sous corticales fronto temporo pariétales sequelaires. Présence également de quelques calcifications periventriculaires bilatérales et dilatation triventriculaire avec des carrefours mesurant chacu'un 27mm n'ayant pas indiqué une dérivation ventriculaire vu le caractère passif et la stabilisation du périmètre crânien.

Le diagnostic retenu était une thrombose cérébrale sur méningite.



Figure 6 : Aspect d'une fontanelle antérieure bombante



Figure 7 : TDM cérébrale injectée ; Thrombose du sinus longitudinal supérieur avec dilatation tri ventriculaire.

Observation 2

Il s'agit d'un nné de sexe masculin, de mère âgée de 29 ans, G1P1, femme au foyer, père âgé de 35 ans agriculteur, admis à j1 de vie, au service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale du CHU-Fès à 30 minute de vie pour souffrance néonatale majeure. Les parents étaient non consanguins, la grossesse était suivie, menée à 37 semaines d'aménorrhée(SA) avec notion de leucorrhées verdâtres non traitées. L'accouchement s'est déroulé par voie basse à la maternité du CHU-Fès. Le poids de naissance était à 2060 g avec mauvaise adaptation à la vie extra utérine et nécessité de réanimation à la salle d'accouchement et installation d'une détresse respiratoire. L'examen clinique à l'admission a trouvé un nné rose, hypo réactif, cris absent au départ puis cris neurologique, hypotonique avec paralysie faciale droite et faciès mongloïde. Un bilan initial montrait un taux des globules blancs (**GB**) à 11150 /mm³, d'hémoglobine(**Hb**) à 17g/dl, une **thrombopénie** à 17000/mm³, une **CRP** à 41mg/l. L'ionogramme montrait une natrémie à 135meq/l, une kaliémie à 7meq/l et une calcémie à 100 mg/l. Le bilan rénal a montré une **urée** à 0.22g/l, une **créatinine** à 13mg/l. Le taux d'albumine était à 31g/l, de bicarbonate à 12mmol/l et glycémie à 0,96 g/l. Un bilan hormonal a montré une hyper-thyroïdie avec TSH à 60UI/l. Les sérologies rubéole, cytomégalovirus et toxoplasmose étaient négatives. **L'échographie transfontanellaire(ETF)** a montré la présence d'un œdème cérébral. **La TDM** cérébrale réalisée à j3 de vie, vu la persistance des crises convulsives et la dégradation neurologique, a montré une plage ischémique hémisphérique gauche sus tentoriale étendue avec signes d'engagement sous falcoriel temporal (**Figure 8**). **L'échographie cardiaque** était en faveur d'un canal artériel à 5 mm avec shunt gauche-droit. Le bilan de thrombophilie a montré un TP à 100%, le TCA à 41/30, la **Protéine C** à 36%, la **Protéine S** à 97%, l'**antithrombine III** à 76%, et la **recherche des anticorps**

anti phospholipide était négative. La radiographie du thorax était sans particularités. Le patient était mis sous ration de base (RDB), antibiothérapie à base de Ceftriaxon et Gentamycine, doses de charge puis doses d'entretien de gardéнал (vu la survenue des crises convulsives) avec Levothyrox. Au cours de son hospitalisation, le bébé faisait des crises convulsives à type de mâchonnement, restait hypotonique hypo réactif stable sur le plan hémodynamique. L'évolution clinique était lentement favorable avec acquisition du reflexe de succion, et négativation du bilan infectieux. Le malade est sorti après 34 jours d'hospitalisation. L'évolution après un recul de 11 mois a objectivé un retard psychomoteur avec absence d'acquisition de la position assise.

Le diagnostic retenu était une ischémie cérébrale sur souffrance néonatale et trisomie 21.

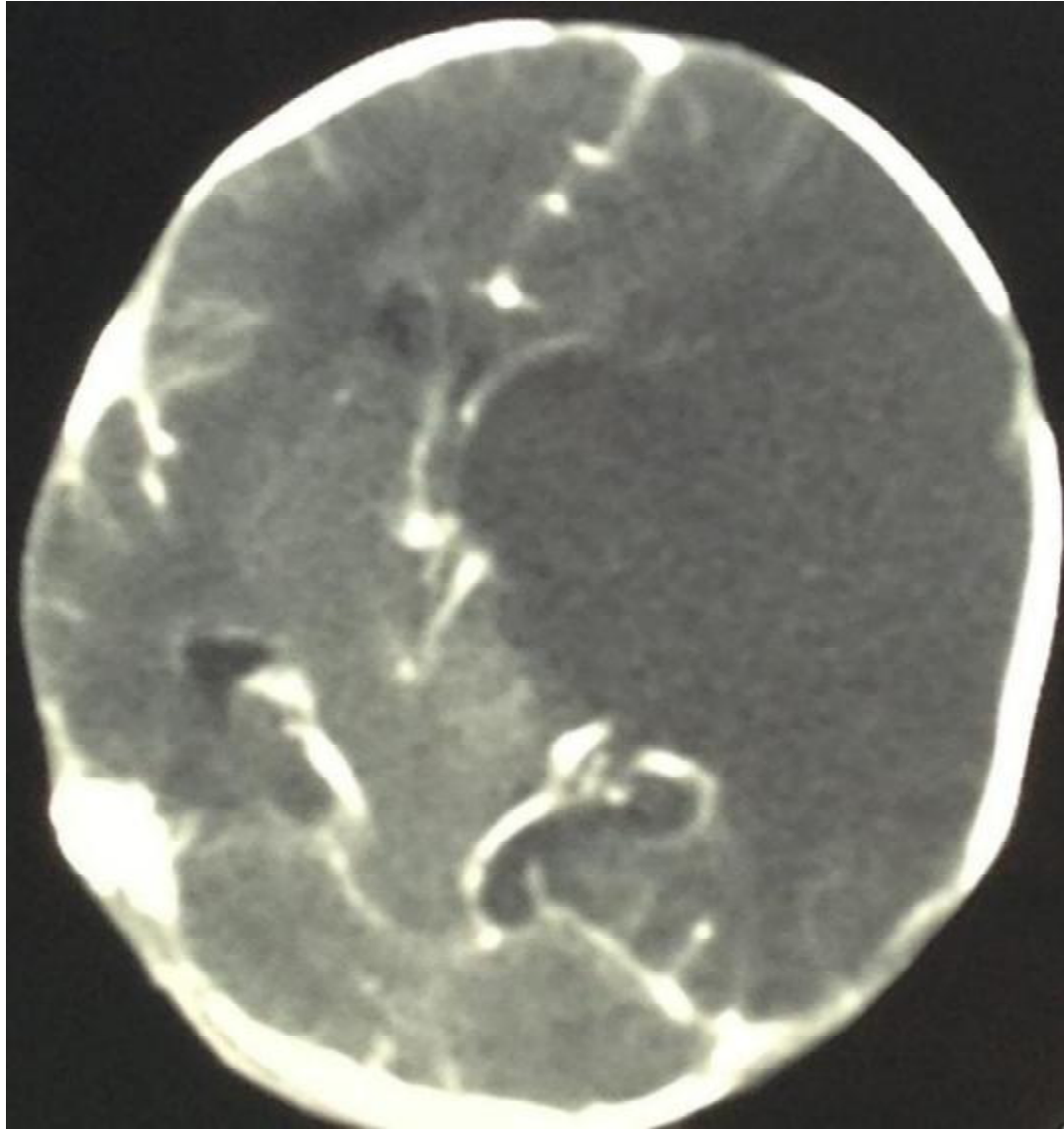


Figure8: TDM cérébrale injectée montrant une plage ischémique sus tentorielle gauche étendue avec signes d'engagement sous falcoriel temporal

Observation 3

Il s'agit d'un bébé de sexe féminin, de mère âgée de 28 ans, G3P2, ayant l'antécédent d'une fausse couche, femme au foyer. Le père est âgé de 28 ans, journalier de fonction. Le bébé a été admis au service à l'âge de 50 jours de vie pour crises convulsives. La grossesse était suivie, de déroulement normal, menée à terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse au CHP. La durée du travail était de 24 heures, la présentation était céphalique et le liquide amniotique était clair. Le poids de naissance et l'Apgar n'étaient pas précisés. La symptomatologie remontait à une semaine, avant son admission, par des cris incessants, aggravés par la survenue de crises convulsives tonico-cloniques hémi corporelles gauches, puis généralisées. Par ailleurs l'interrogatoire avec les parents n'a pas révélé de traumatisme crânio-cérébrale ou de syndrome de bébés secoués. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé apyrétique, pâle, hypotonique, hypo réactif, cri faible, fontanelle antérieure bombante, avec un strabisme convergent droit. Le poids était à 3000g, la fréquence respiratoire(FR) à 60 cycles/munite et la fréquence cardiaque(FC) à 137battements/minute. Le bilan initial montrait un taux d'hémoglobine à 4,9g/dl, des **PLQ** à 447000/mm³, des **GB** à 24670/mm³ et une **CRP** à 32mg/l. L'ionogramme sanguin a montré une **natrémie** à 127meq/l, une **kaliémie** à 6meq/l, une calcémie à 108mg/l, et le bilan rénal était sans particularités. L'**ETF** montrait une déviation de la ligne médiane vers la gauche avec un hématome sous dural (HSD) droit. La **TDM** cérébrale montrait un remaniement ischémohémorragique parenchymateux sus tentorial droit associé à un hématome sous dural hémisphérique droit temporo-occipital étendu avec début d'engagement sous falcoriel(**Figure 9**).L'**échographie des troncs supra aortique** était normale. Un bilan d'hémostase (réalisé après une transfusion initiale par le plasmafrais congelé), a montré un TP à 92%, un TCK à

30s/30s, le **Fibrinogène** à 2,3g/l, le **FV** à 63%, le **FVII** à 39%(bas), et le **FVIII** à 82,8%. La patiente était mise sous RDB, antibiothérapie à base de C3G et Gentamycine avec gardéнал. La patiente a bénéficié d'un drainage chirurgical de son hématome, puis mise sous mannitol. Elle a été sédaturée, intubée et ventilée, transfusée à deux reprises par des culots globulaire(CG) et de plasma frais congelé(PFC). Une **IRM cérébrale** a été faite, en post opératoire, montrant une collection hématique pericérébrale, sous durale hémisphérique droite étendue contenant quelques cloisons se présentant en hypersignal T1, signal variable en T2 mesurant 15mm d'épaisseur. Ceci était responsable d'un aspect collabé du ventricule latéral (VL) homolatéral ainsi qu'une déviation de la ligne médiane sus tentorielle en regard avec engagement sus falcoriel, hématomeextra dural occipital gauche de 2mm d'épaisseur sans retentissement sur le parenchyme(**Figure 10**). L'étude du parenchyme cérébral objectivait un hypersignal FLAIRE et T2 intéressant la substance blanche sous corticale et hémisphérique profonde droite, associé à des lésions ischémohémorragiques. Présence d'un hématome intra parenchymateux frontal droit de 17/20mm de diamètre. A l'étage sous tentorielle on notait la présence d'une collection hématique sous durale hémisphérique cérébelleuse bilatérale de 05mm d'épaisseur à droit et 04mm à gauche. La séquence de diffusion objectivait une restriction de la diffusion hémisphérique droite et fronto-temporo-occipitale gauche. L'**angio-IRM** objectivait un aspect grêle des artères du polygone de WILLIS mais qui restait perméable. Absence des anomalies à la séquence angio-veineuse. La **TDM** cérébrale de contrôle, faite une semaine après, montrait un hématome hémisphérique temporo-pariétal droit mesurant 19mm d'épaisseur exerçant un effet de masse sur les sillons avec présence d'un autre hématome hémisphérique gauche mesurant 11 mm. Présence des multiples plages ischémiques droite siégeant en frontal et en pariétal bilatérales d'allure sequelaires et dilatation modérée du système ventriculaire(**Figure 11**). L'évolution était

marquée par l'amélioration de l'état respiratoire et disparition des crises convulsives. Le bébé est sorti après 16 jours d'hospitalisation, puis suivi en ambulatoire jusqu'à l'âge actuel de 13 mois sans retard psychomoteur important (position assise sans appui acquise à l'âge de 9 mois et debout avec appui à 12 mois). Le bilan refait à un an d'évolution objectivait un TP à 53%, un taux de facteur VII à 51% (83-160%), Protéine C à 46% et protéine S à 69%.

Le diagnostic retenu était une ischémie-hémorragie cérébrale sur déficit en facteur VII.

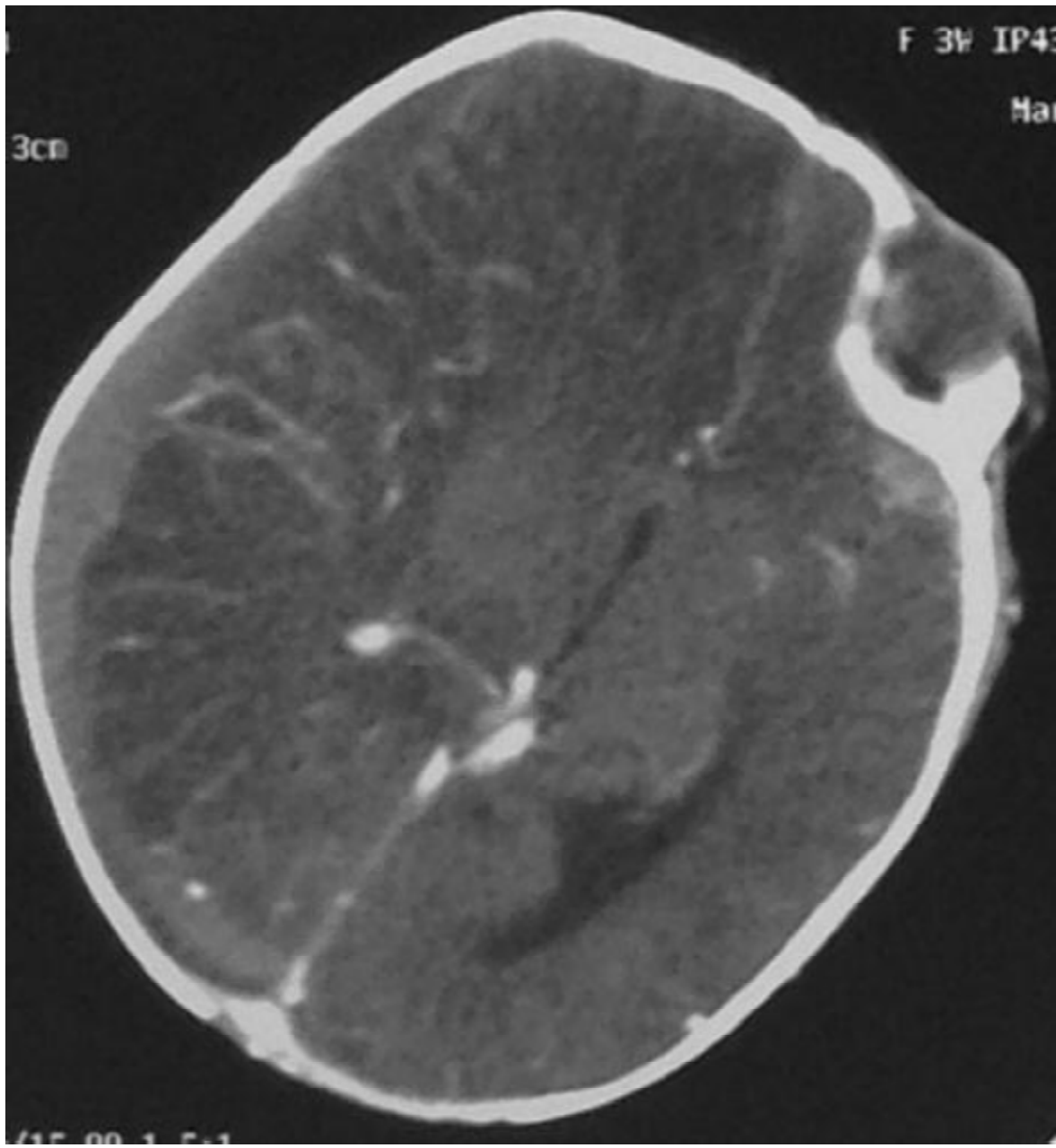


Figure9: TDM cérébrale injectée montrant un remaniement ischémo-hémorragique parenchymateux sus tentoriel droit associé à un hématome sous dural hémisphérique droit temporo-occipital étendu avec début d'engagement sous falcorienel.

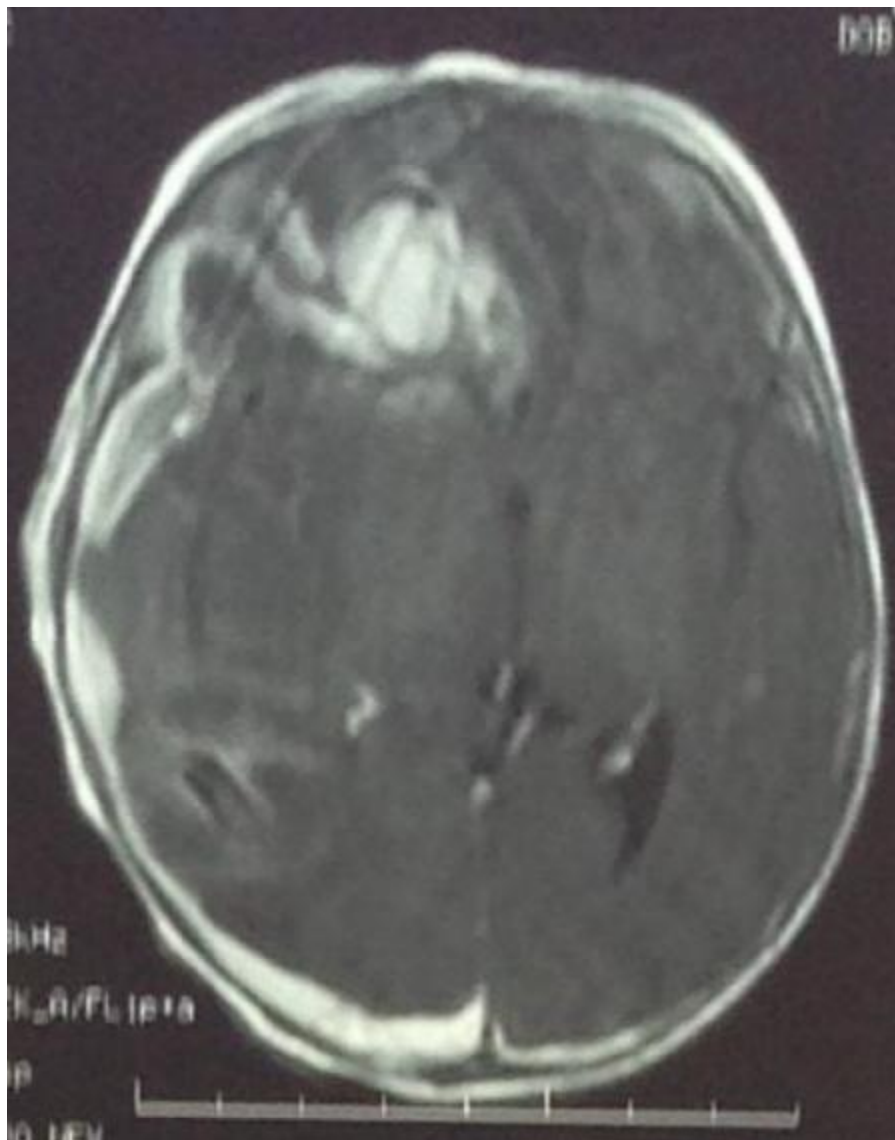


Figure 10:IRM cérébrale T1 : Hématome pericérébral, sous durale hémisphérique droite étendue responsable d'un aspect collabé du ventricule latéral homolatéral ainsi qu'une déviation de la ligne médiane sus tentorielle en regard avec engagent sus falcorien. Hématome intra parenchymateux frontal droit.

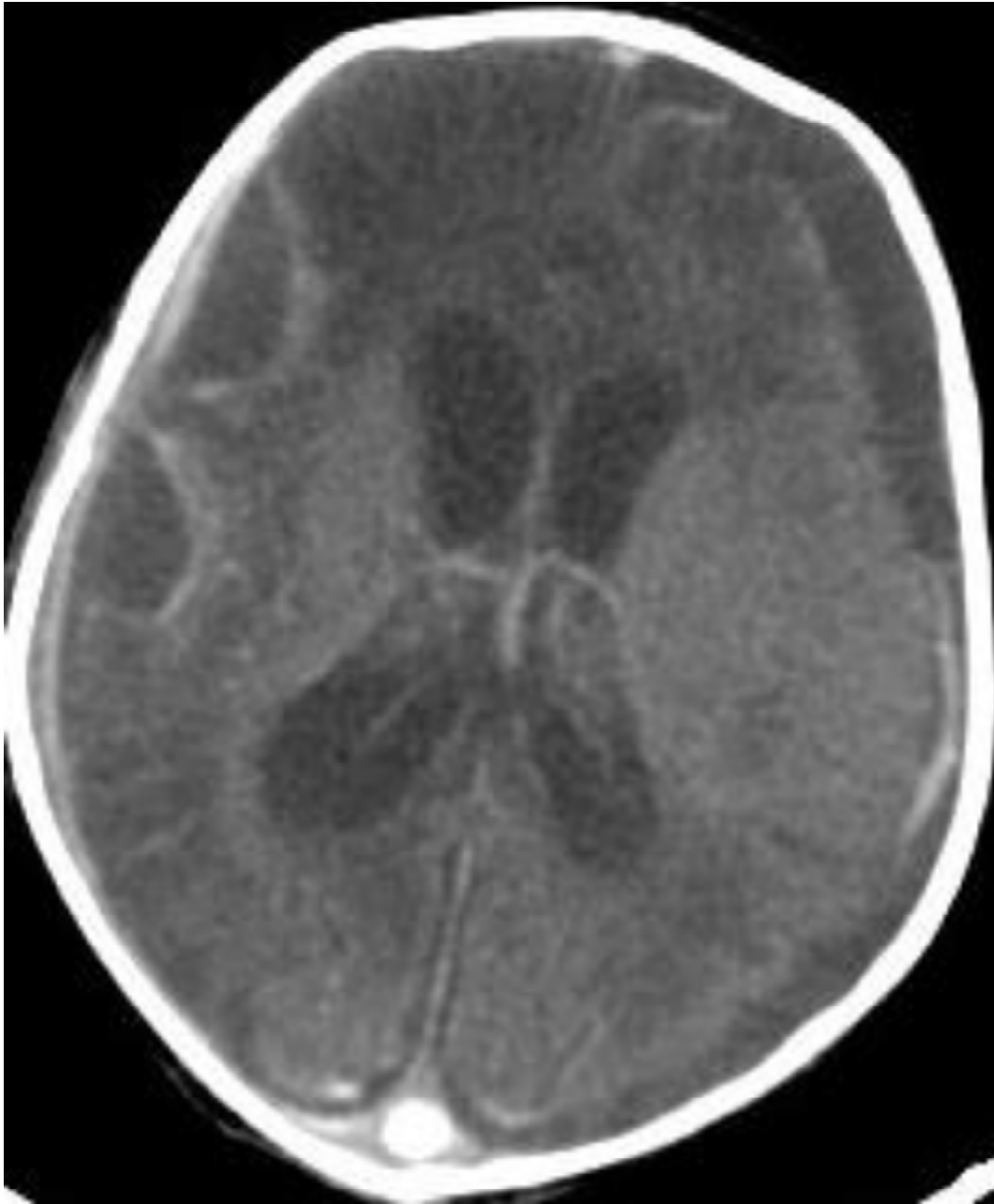


Figure 11: LaTDMcérébrale de contrôle: Hématome hémisphérique temporo-pariétal droit et hémisphérique gauche avec des plages ischémiques droite siégeant en frontal d'allure sequelaires et dilatation modérée du système ventriculaire.

Observation 4

Il s'agit d'un bébé de sexe masculin, de mère âgée de 30 ans, G3P1, ayant l'antécédent de deux fausses couches, femme au foyer, père âgé de 33 ans, agriculteur de fonction. Le bébé a été admis au service à l'âge de 31 jours de vie pour déshydratation sévère. Les parents étaient non consanguins. La grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse au centre hospitalier périphérique (CHP) de targuste, avec mauvaise adaptation à la vie extra utérine. Le poids et l'Apgar à la naissance n'étaient pas précisés. Le bébé était hospitalisé au CHP pour prise en charge(PEC) pendant trois jours. Après la sortie, le bébé restait hypotonique avec tétées toujours faibles d'où une réhospitalisation au CHP local et ensuite une demande de transfert au centre hospitalier universitaire(CHU) pour complément de PEC. L'examen clinique à l'admission trouvait un bébé pâle, conscient, hypotonique, cris faible, déshydraté à 15%, dénutrit, pesant 2500g. Un bilan initial était fait montrait une **natrémie** à 180meq/l, une **kaliémie** à 6,3meq/l, une calcémie à 96mg/l et un taux de protides à 48g/l. Le bilan rénal montrait une **urée** à 2,9g/l et une **créatinine** à 19 mg/l. La NFS montrait un taux d'**Hb** à 10,5g/l, des **GB** à 9480/mm³, une thrombopénie à 16000/mm³, et la **CRP** était négative. L'examen cyto bactériologique des urines(ECBU) était positif à candida albicans. L'**ETF** montrait une dilatation modérée du système ventriculaire. La **TDM** cérébrale montrait une thrombose du sinus longitudinal supérieur et élargissement modéré du système ventriculaire. **L'échographie** abdominale était normale, **l'échographie-doppler** abdominale montrait des reins hyper échogènes. Le bilan d'hémostase a montré un TP à 100%, un TCA à 38s/30s. Le bébé était mis sous schéma de réhydratation intraveineuse, une antibiothérapie à base de C3G, Gentamycine et un

traitement antifongique. Le bébé a été mis sous alimentation parentérale avec perfusion d'albumine. L'évolution était favorable avec amélioration de l'état d'hydratation, correction des anomalies biologiques et normalisation de la fonction rénale. Le patient est sorti après 13 jours d'hospitalisation où il était rose, tonique et réactif, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, bien hydraté, tête bien avec bonne tolérance. Adressé pour suivi au CHP local. L'examen à 16 mois a objectivé un retard des acquisitions psychomotrices (Position assise avec appuit non encore acquise).

Le diagnostic retenu était une thrombose cérébrale sur DHA hypernatrémique.

Observation 5

Il s'agit d'un né né de sexe féminin, à J4 de vie, de mère âgée de 20 ans, G4P1, ayant les antécédents de trois fausses couches, admis pour détresse respiratoire. La grossesse était suivie, anamnèse infectieuse positive faite de leucorrhées non traitées, brûlures mictionnelles et rupture prolongée des membranes de trois jours. La présentation était céphalique avec un liquide amniotique teinté et fétide. L'accouchement s'est déroulé par voie basse avec intervention (ventouse), au CHP. Avec retard de cri et nécessité de réanimation néonatale. Le bébé a été délivré à la famille. Elle restait hypotonique avec des tétées faibles. Le poids de naissance était à 3100g. La symptomatologie s'est aggravée la veille de son admission par l'installation d'une gêne respiratoire et troubles de conscience motivant la famille à consulter à une polyclinique où il a séjourné une journée, mise sous traitement non documenté sans amélioration, puis fut référé chez nous pour complément de PEC. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé inconscient, hypotonique, aréactif, cri faible, réflexes archaïques absents, pesant 2700g, fontanelle antérieure bombante, cyanose généralisée. Le temps de recoloration cutanée était allongé, la FR était à 20 cycles /minute, la FC était à 145 battements /minute, les pouls périphériques perçus, et présence d'une hépatomégalie à deux travers de doigts. Le bilan a montré une CRP à 9mg/l. La ponction lombaire a trouvé un liquide hématique, des GB à 3 éléments/mm³, des GR à 1120/mm³, une protéinorrhachie à 2.35g/l, une glucorrhachie à 2.65g/l, et une culture négative. L'ionogramme a montré une natrémie à 150meq/l, une kaliémie à 7.7meq/l. Le bilan rénal a montré une insuffisance rénale avec une Urée à 2.8g/l et une Créatinine à 76mg/l. La glycémie était à 1.08g/l. L'ETF montrait un œdème cérébral avec thrombose du SLS. La TDM cérébrale montrait des plages hémisphériques hypodenses bilatéraux ischémiques cortico sous

corticales effaçant les sillons corticaux en regard avec effet de masse sur les deux ventricules latéraux(**Figure 12**). L'**échographie** abdominale était sans particularités. La radiographie thoracoabdominale était normale. Le bébé était mis sous schéma de réhydratation et mesures hypo kaliémiantes, antibiothérapie à base de C3G et Gentamycine avec GardénaI. Durant la période d'hospitalisation, Le patient restait intubé et ventilé avec une évolution marquée par la dégradation progressive de l'état respiratoire. Le patient est décédé après 5 jours d'hospitalisation.

Le diagnostic retenu était une ischémie cérébrale et thrombose du SLS sur déshydratation hypernatrémique et souffrance néonatale.

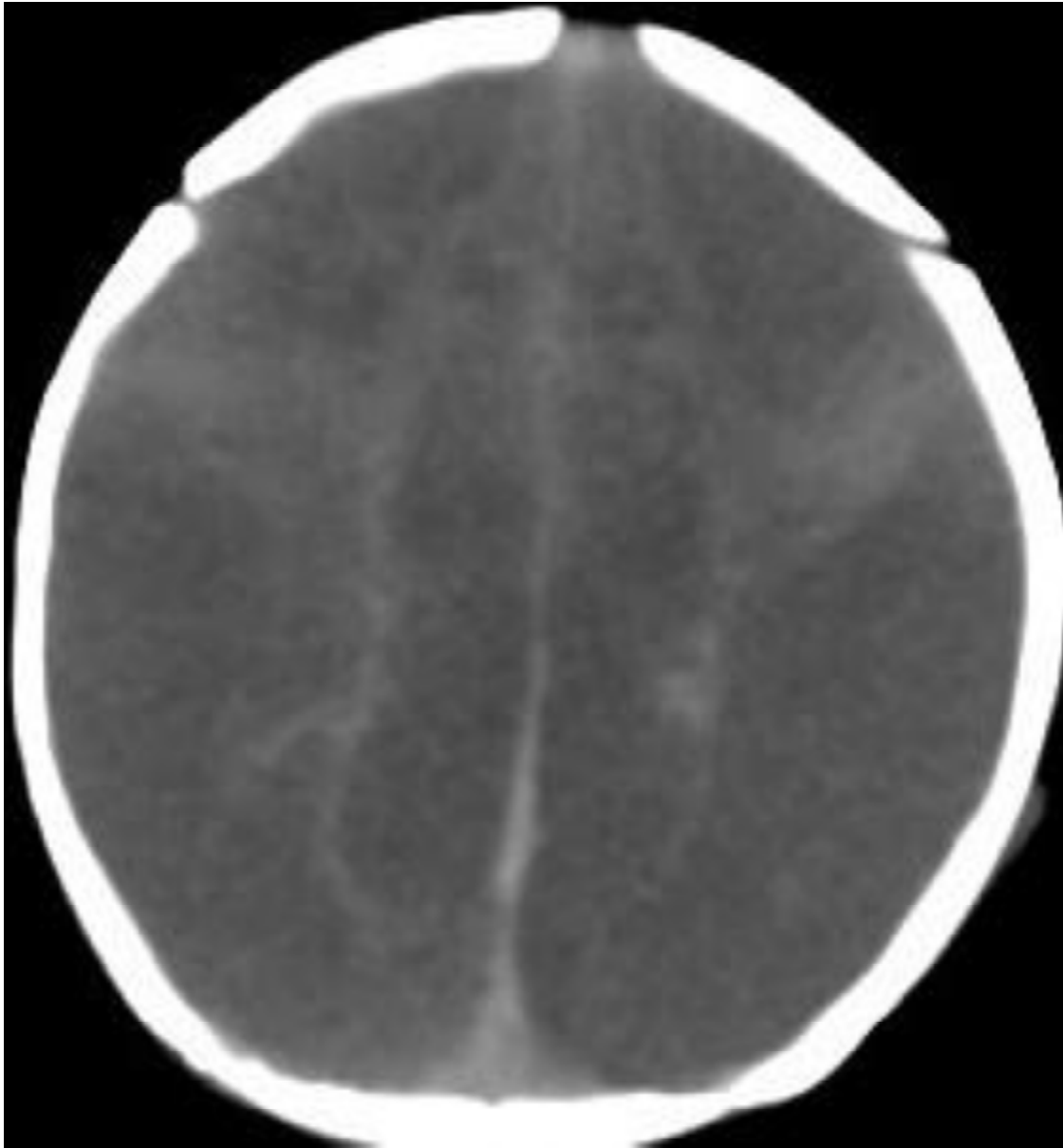


Figure 12; TDM cérébrale : Des plages hémisphériques ischémiques bilatérales cortico sous corticales effaçant les sillons corticaux en regard avec effet de masse sur les deux ventricules latéraux, ligne médiane en place.

Observation 6

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, de mère âgée de 30 ans, G1P1, hypertendue, admis à J15 de vie, pour une détresse respiratoire et déshydratation. La grossesse était suivie, menée à 7mois avec rupture prolongée des membranes pendant trois jours. L'accouchement s'est déroulé par voie basse, avec épisiotomie, au CHP. La présentation était céphalique. Le poids de naissance était à 2000g. Le bébé était cyanosé, nécessitant une réanimation néonatale avec récupération rapide. La symptomatologie actuelle remontait à J7 de vie par l'apparition d'un ictère motivant la famille à consulter chez un médecin généraliste, où le patient était mis sous traitement injectable, non documenté, pendant 4 jours. Devant l'absence d'amélioration de la symptomatologie, le patient était mis sous Augmentin puis référé chez nous pour prise en charge. L'examen à l'admission a trouvé un patient inconscient, hypotonique, hyporéactif, une fontanelle antérieure bombante avec cyanose. Le patient était ictérique, déshydraté à 10% et dénutrit, pesant 2100g. L'ionogramme montrait une **natrémie** à 177meq/l et une **kaliémie** à 4.8meq/l. Le bilan rénal objectivait une insuffisance rénale avec une **Urée** à 2.46g/l et une **Créatinine** à 19mg/l. La Glycémie était à 1.73g. Le taux des **PLQ** était à 20000/mm³, le taux d'**Hb** à 12.6g/dl et les **GB** à 17320/mm³. La **CRP** était à 13mg/l. L'**ETF** montrait une lésion pariétale gauche hyperéchogène exerçant un effet de masse sur la ligne médiane en rapport avec un hématome intracérébrale. La **TDM cérébrale** montrait un hématome sous frontale, avec hémorragie méningée exerçant un effet de masse avec un engagement sous falcoriel et temporal associé à une Hyperdensité spontanée du sinus longitudinal supérieur en rapport avec une thrombose veineuse. L'**échographie doppler abdominale** était normale. Le patient était mis sous schéma de réhydratation intraveineuse, antibiothérapie à base de C3G, Gentamycine, Flagylet un traitement

anticoagulant par HBPM et les mesures de réanimation. Le bébé restait instable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Le patient est décédé après 5 jours d'hospitalisation.

Le diagnostic retenu était une thrombose cérébrale sur déshydratation hypernatrémique.

Observation 7

Il s'agit d'un bébé de sexe féminin, admis à j27 de vie pour cassure pondérale. Issue d'une grossesse suivie, d'évolution normale. L'accouchement s'est déroulé par voie basse au CHP avec notion de cri retardé. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé rose, hypotonique, hyporéactif, avec cri faible et une déshydratation à 10%, pesant 2000 g. Un bilan initial montrait un taux **d'hémoglobine** à 21g/l, **des plaquettes** à 147000/mm³, **des globules blancs** à 16840 élément/mm³. La CRP était à 22mg/l. Le bilan rénal montrait une **urée** à 1.63g/l et une **créatinine** à 9mg/l. L'ionogramme montrait une natrémie à 151meq/l, et une kaliémie à 3.5meq/l. L'**ETF** montrait un aspect élargie du sinus longitudinal avec thrombose veineuse cérébrale(**Figure13**). La **TDM** cérébrale objectivait une thrombose du sinus longitudinal supérieur étendue. **L'échographie abdominale** était sans particularités. Le patient était mis sous schéma de réhydratation intra veineuse, bi-antibiothérapie à base de Ceftriaxon et Gentamycine. L'évolution était bonne, avec amélioration de l'état neurologique, d'hydrations et correction des troubles biologiques.

Le diagnostic retenu était une thrombose cérébrale sur déshydratation hypernatrémique.



Figure 13: Echographie transfontanelle : Aspect échogène du thrombus au sein du sinus longitudinal supérieur.

Observation 8

Il s'agit d'un bébé de sexe masculin, admis à j36 de vie pour diarrhées, vomissements et crise convulsive hémicorporelle gauche. La grossesse était suivie, d'évolution normale. L'accouchement s'est déroulé par voie basse à domicile avec bonne adaptation à la vie extra utérine. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé pâle, hypotonique, hyporéactif, déshydraté à 10% et dénutri, pesant 2500 g. Un bilan initial montrait un taux d'**hémoglobine** à 9g/dl, des **plaquettes** à 395000/mm³, des **globules blancs** à 34730/mm³, des polynucléaires neutrophiles à 27 900/mm³. La **CRP** était à 77mg/l. La ponction lombaire montrait des globules blancs à 5 éléments/mm³, des globules rouges à 2800/mm³, une glycorrachie à 1.55g /, une proteinorrhachie à 1g /l et une culture négative. La recherche de rotavirus dans les selles était positive. L'ionogramme a montré une natrémie à 128meq/l et une kaliémie à 2.7meq/l. Le bilan rénal a montré une **urée** à 0.45g/dl et une **créatininémie** à 13mg/dl. L'**ETF** a montré une image suspecte de thrombose veineuse cérébrale du sinus longitudinal supérieur (**Figure 14**). La **TDM** cérébrale objectivait une thrombose veineuse cérébrale du sinus longitudinal supérieur. Le bilan d'hémostase a montré un TP à 100% et le TCK à 44s/35s. L'**échographie abdominale** objectivait une légère dilatation pyelo-calicielle droite. Le patient était mis sous schéma de réhydratation intraveineuse, antibiothérapie à base de Gentamycine et Triaxon avec Gardéнал et Lovenox substitué après par Sintrom. L'évolution était marquée par l'amélioration de l'état d'hydratation et de l'état neurologique avec correction des troubles ioniques et régression de la thrombose sur les ETF de contrôle.

Le diagnostic retenu était une thrombose cérébrale sur déshydratation et infection à rotavirus.

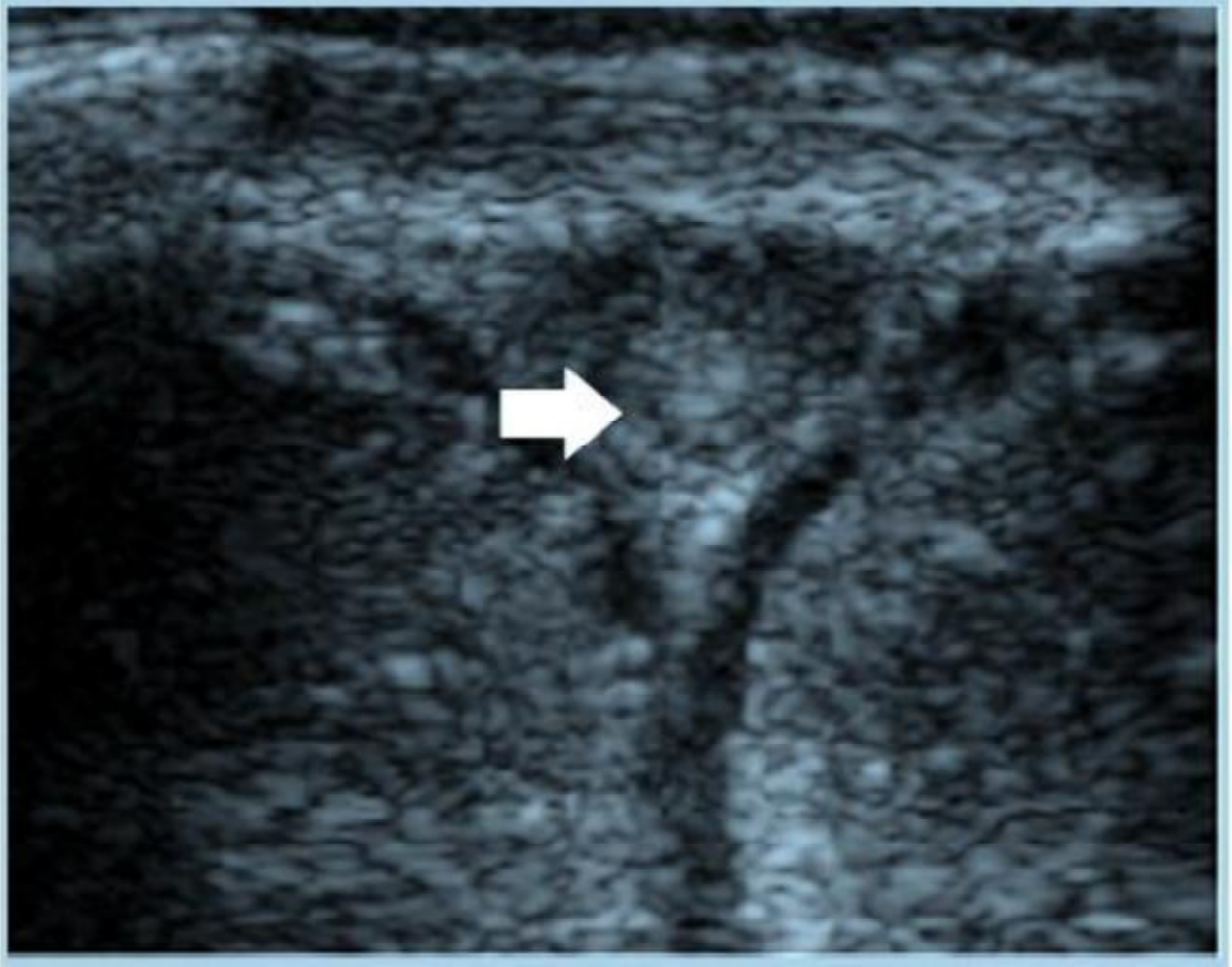


Figure 14;Echographie transfontanellaire : Aspect échogène du thrombus au sein du sinus longitudinal supérieur.

Observation 9

Bébé de sexe masculin, admis à j9 de vie pour refus de téter évoluant depuis la naissance. Issu d'une grossesse non suivie, d'évolution normale. L'accouchement s'est déroulé par voie basse au CHP avec cri retardé. L'examen à l'admission a trouvé un bébé rose avec cyanose péribuccale, hypotonique, hyporéactif, Score de silverman était à 3/10, déshydraté à 15%, fébrile à 38°C et pesant 3800 g. Le bilan initial montrait un taux d'**hémoglobine** à 16.8g/l, des **plaquettes** à 56000/mm³, des **globules blancs** à 23670/mm³, une **CRP** à 10mg/l. Le bilan rénal montrait une **Urée** à 5.75g/l et une **créatinine** à 24mg/l. L'ionogramme a montré une **natrémie** à 165meq/l et une **kaliémie** à 5.5meq/l. L'**ETF** montrait un aspect de thrombose veineuse cérébrale du sinus longitudinal supérieur (**Figure 15**). La **TDM** cérébrale objectivait la présence d'un aspect spontanément hyperdense du sinus longitudinal supérieur, très probablement en rapport avec une thrombose veineuse cérébrale. L'**IRM** cérébrale était en faveur d'une thrombose étendue du sinus longitudinal supérieur. Le bilan d'hémostase montrait un TP à 83%, et un TCK à 35s/s35. L'**Échographie-doppler** abdominale, faite pour la recherche d'une autre localisation, a montré une thrombose de l'aorte en regard de l'ostium de l'artère rénale (**Figure 16**). Le patient était mis sous schéma de réhydratation intra veineuse, bi-antibiothérapie à base de ceftriaxon et Gentamycine avec gardénaïl et lovenox substitué après par le Sintrom. L'évolution était marquée par l'amélioration de l'état d'hydratation et de l'état neurologique, correction des troubles ioniques, apparition d'une dilatation tri ventriculaire, et régression de la thrombose du sinus longitudinal supérieur après trois mois de traitement anticoagulant. Persistance d'un thrombus suspendu hyper-échogène partiellement calcifié, situé au niveau de l'aorte abdominale à la hauteur de la bifurcation iliaque.

Le diagnostic retenu était une double localisation thrombotique cérébrale et aortique sur déshydratation hypernatrémique.

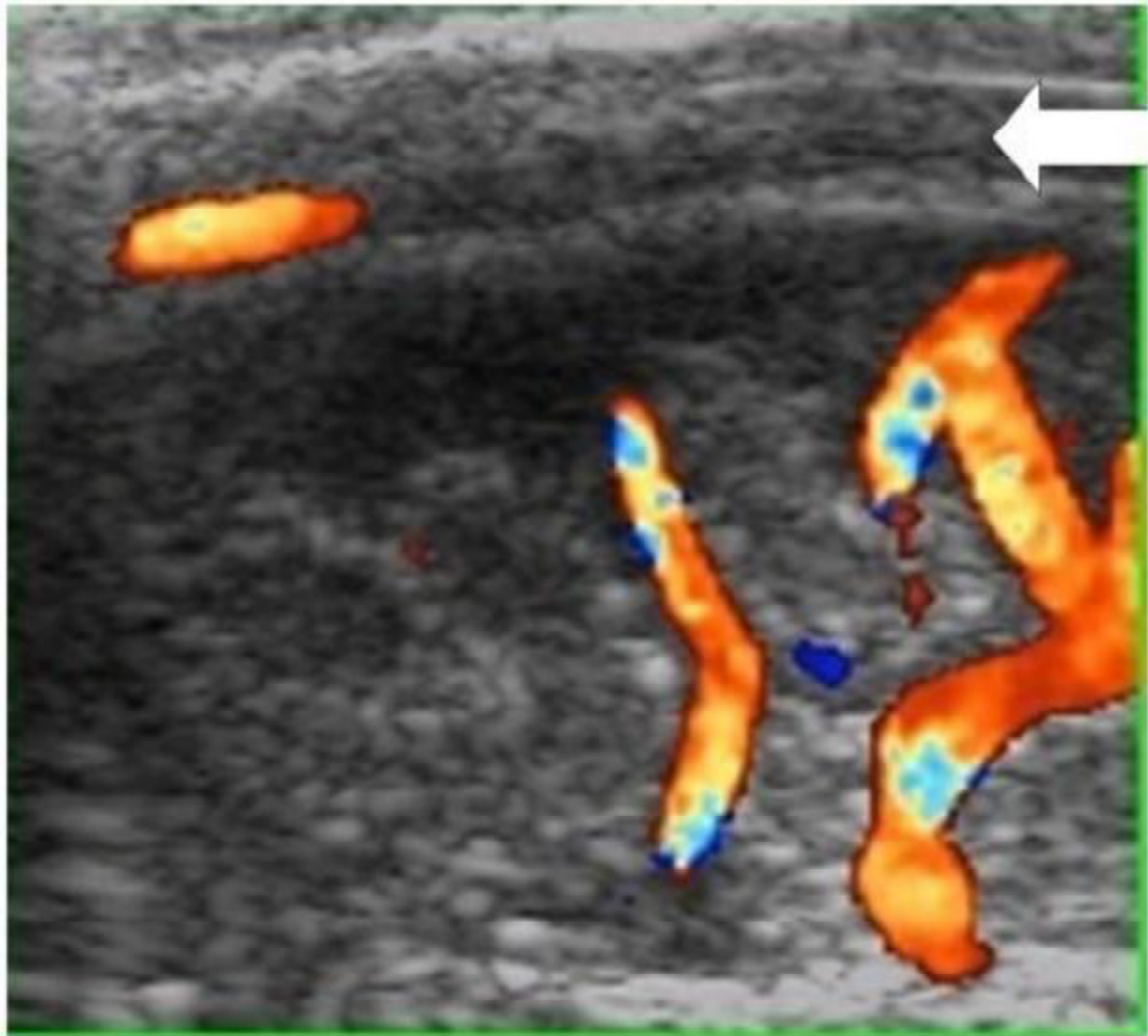


Figure 15: Echographie transfontanelle : Aspect échogène du thrombus au sein du sinus longitudinal supérieur et interruption du flux en Doppler couleur.

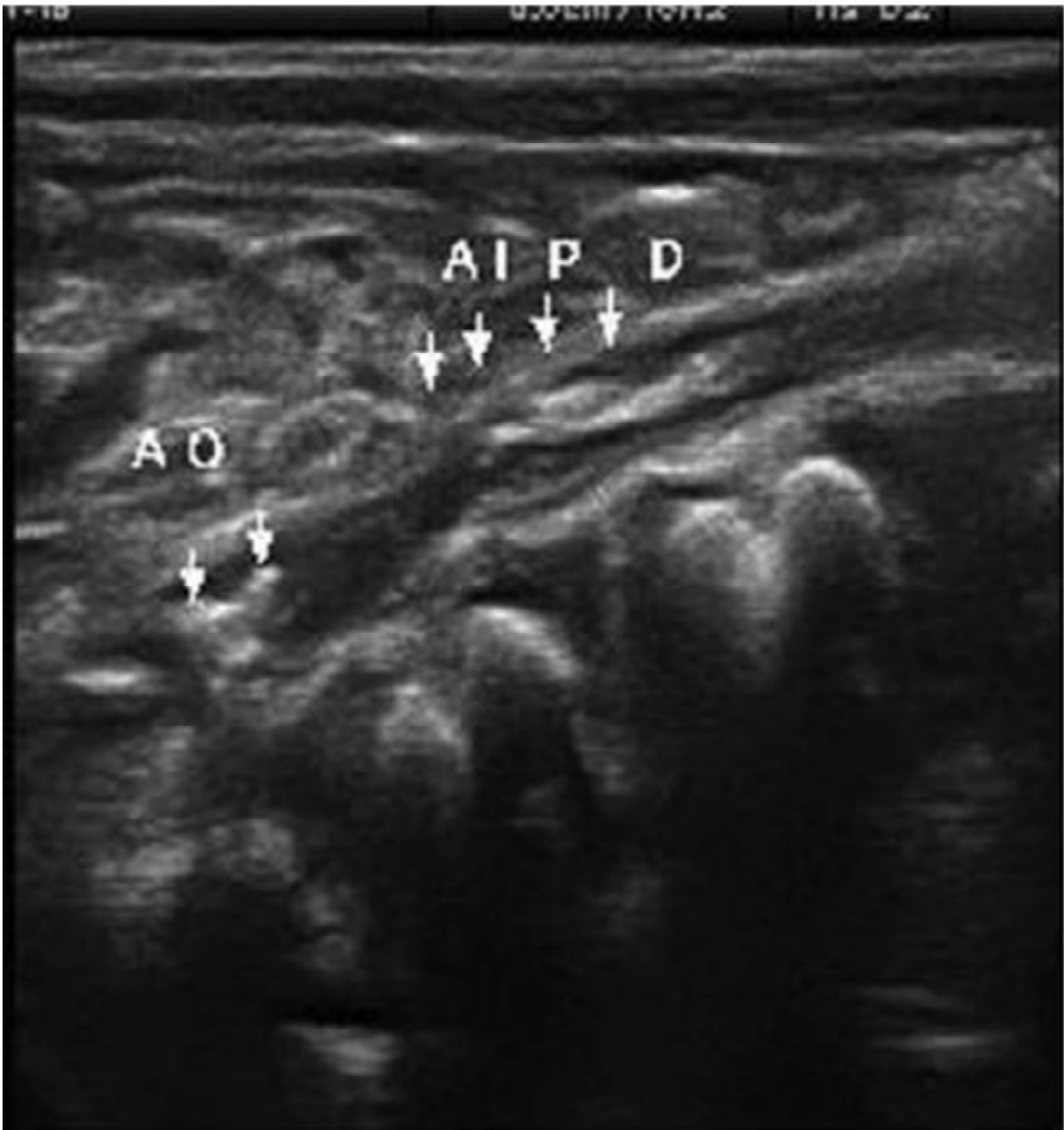


Figure 16 ; Echographie abdominale : Aspect d'une thrombose aortique et de l'artère iliaque primitive

Observation 10

Il s'agit d'un bébé de sexe masculin à j50 de vie, de mère âgée de 22 ans, G1P2, femme au foyer admise pour crise convulsive. Le bébé était le deuxième jumeau d'une grossesse gémellaire non suivie menée à 7 mois. L'accouchement s'est déroulé par voie basse, après échec de la tocolyse, à la maternité de CHU-Fès. La présentation était céphalique, et le liquide amniotique était clair. L'Apgar à 5 min était à 7/10, le poids de naissance était à 2000 g. Le bébé était hospitalisé à la naissance pendant 3 jours, dans notre service, pour détresse respiratoire avec bonne évolution sous oxygénothérapie, antibiothérapie à base d'amoxicilline et Gentamycine. Un bilan était fait à la naissance montrait une C-réactive protéine (**CRP**) à 7mg/l, des Globules blancs (**GB**) à 7670 /mm³. L'ionogramme était correct et la radiographie thoracoabdominale était sans particularités. À noter que le bébé n'a pas bénéficié d'un cathéter veineux ombilical (CVO). Le bébé est resté asymptomatique jusqu'à un jour avant son admission où il a présenté une fièvre compliquée par la survenue d'une crise convulsive le jour de son admission. L'examen clinique au service a trouvé un bébé rose, déshydraté à 10%, fébrile à 38,8°C, pesant 2200 g, somnolant, hypotonique. Un bilan fait à l'admission montrait un taux d'hémoglobine (**Hb**) à 8,6g/dl, des plaquettes (**PLQ**) à 219000/mm³, des **GB** à 11100/mm³, une **CRP** à 43mg/l. L'ionogramme a montré une kaliémie (**K+**) à 6,2. Le bilan rénal a montré une insuffisance rénale (IR) avec une urée à 1,32g/l et une créatinine à 15mg/l. Une ponction lombaire (**PL**) montrait un liquide clair, des GB à 4 éléments/mm³, des globules rouges à 1700 éléments/mm³, une protéinorrhachie à 1,39g/l, une glycorrachie à 0,79g/l et une culture négative. L'échographie transfontanellaire (**ETF**) était sans particularités. Une **IRM cérébrale** montrait une plage cortico sous corticale pariéto-occipitale gauche évoquant un accident vasculaire cérébral ischémique (**AVCI**) du territoire de la cérébrale postérieure

gauche(Figure17). Le bilan étiologique de cet accident a été réalisé. Une **échographie cardiaque** a montré une communication inter auriculaire(CIA), un canal artériel(CA) ouvert et la veine cave supérieur à gauche. Le bilan de la thrombophilie a montré un taux de prothrombine (TP) à 100%, le temps de céphaline activé (TCK) à 30s/30s, l'**antithrombine III** à 95%, la **Protéine C(Pc)** à 46%, la **Protéine S(Ps)** à 120%, l'**homocysteine** à 27,9 (augmentée) et le **Facteur V** de coagulation à 152%. La recherche d'autres localisations thrombotiques était négative notamment, l'**échographie** abdominale avec étude doppler et l'**échographie** des troncs supra aortiques sont revenues normales. Le patient était mis sous schéma de réhydratation intra veineuse, antibiothérapie à base de C3G et Gentamycine. Vu que le patient a fait plusieurs crises convulsives au cours de son hospitalisation, malgré trois doses de charges de gardéнал, et surtout la présence des globules rouges au niveau du liquide céphalorachidien(LCR), un traitement antiviral à base de zovirax 20 mg/kg/8heures a été débuté. L'évolution était favorable, marquée par l'amélioration de l'état général, hémodynamique, d'hydratation et neurologique du patient avec disparition des crises convulsives. Le patient est sorti après 10 jours d'hospitalisation sous zovirax (pour totaliser 15 jours du traitement), Dépakine et supplémentation en fer. L'évolution après un an a objectivé un retard des acquisitions psychomotrices avec une IRM de contrôle normale.

Le diagnostic retenu était un AVC ischémique sur méningo-encéphalite et hyper homocystéinémie avec cardiopathie de shunt.

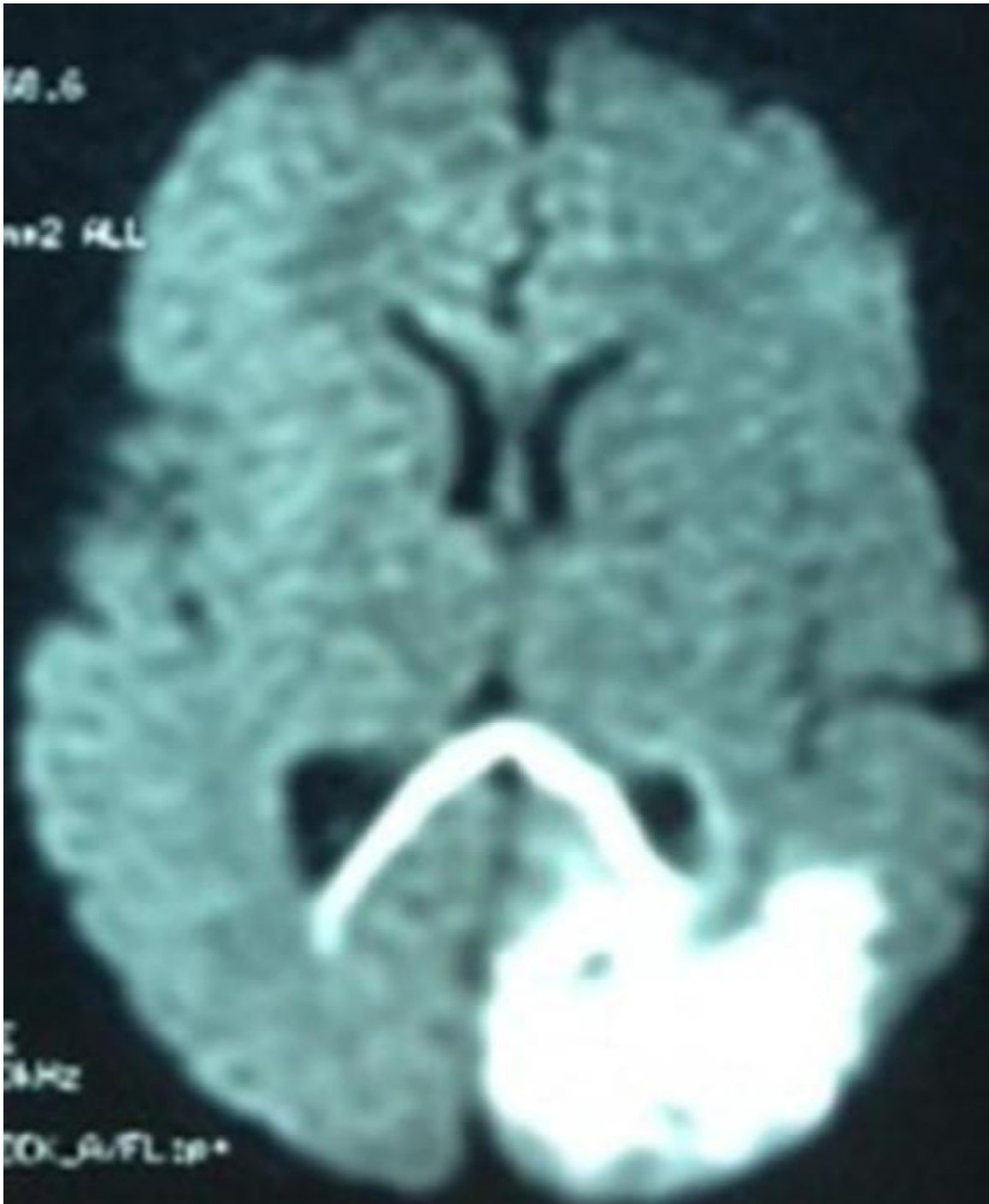


Figure 17: IRM cérébrale ; Séquence de diffusion montrant une plaque ischemique cortico-sous corticale pariéto-occipitale gauche du territoire de la cérébrale postérieure.

Observation 11

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin de mère âgée de 40 ans G6P6, père âgé de 42 ans, mariage consanguin au premier degré. Le bébé était admis à H23 de vie pour une souffrance neurologique. La grossesse était non suivie, menée à terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse à domicile, sans intervention, sans contexte obstétrical traumatique et sans circulation du cordon. La présentation était céphalique, le liquide amniotique était teinté avec un cri faible. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé hypotonique, hyporéactif, avec des taches purpuriques pétéchiales au niveau du visage, hémorragie sous conjonctivale et ecchymose palpébrale (**Figure 18, 19**). Le poids était de 3850g, la taille à 50 cm et le périmètre crânien à 34cm. Un bilan initial a été fait montrant une CRP à 29mg/l, une ponction lombaire négative et le reste du bilan biologique était sans particularités. L'échographie transfontanellaire a montré un œdème cérébral. La TDM cérébrale a objectivé un aspect en faveur d'une thrombose veineuse cérébrale du sinus latéral étendu au sinus droit avec hémorragie intra ventriculaire (**Figure 20**, trois petits foyers de pétéchies hémorragiques pariétales gauches et hémorragie méningée temporale localisée. L'électroencéphalogramme a montré un tracé discontinu. L'échographie abdominale était sans particularités. Le bilan de thrombophilie montrait un TCA à 48s/40s, un TP à 94%, facteur V à 62%, l'antithrombine III à 62%, protéine S à 68%, protéine C à 36%, l'homocystéine à 4.4umol/l et la recherche du facteur V Leiden était négative. Le patient était mis sous antibiothérapie à base d'Amoxicilline et Gentamycine avec amélioration lentement favorable.

Le diagnostic retenu était une thrombose cérébrale spontanée.



Figure 18 : Ecchymoses palpébrales



Figure 19 : Hémorragie sous conjonctivales

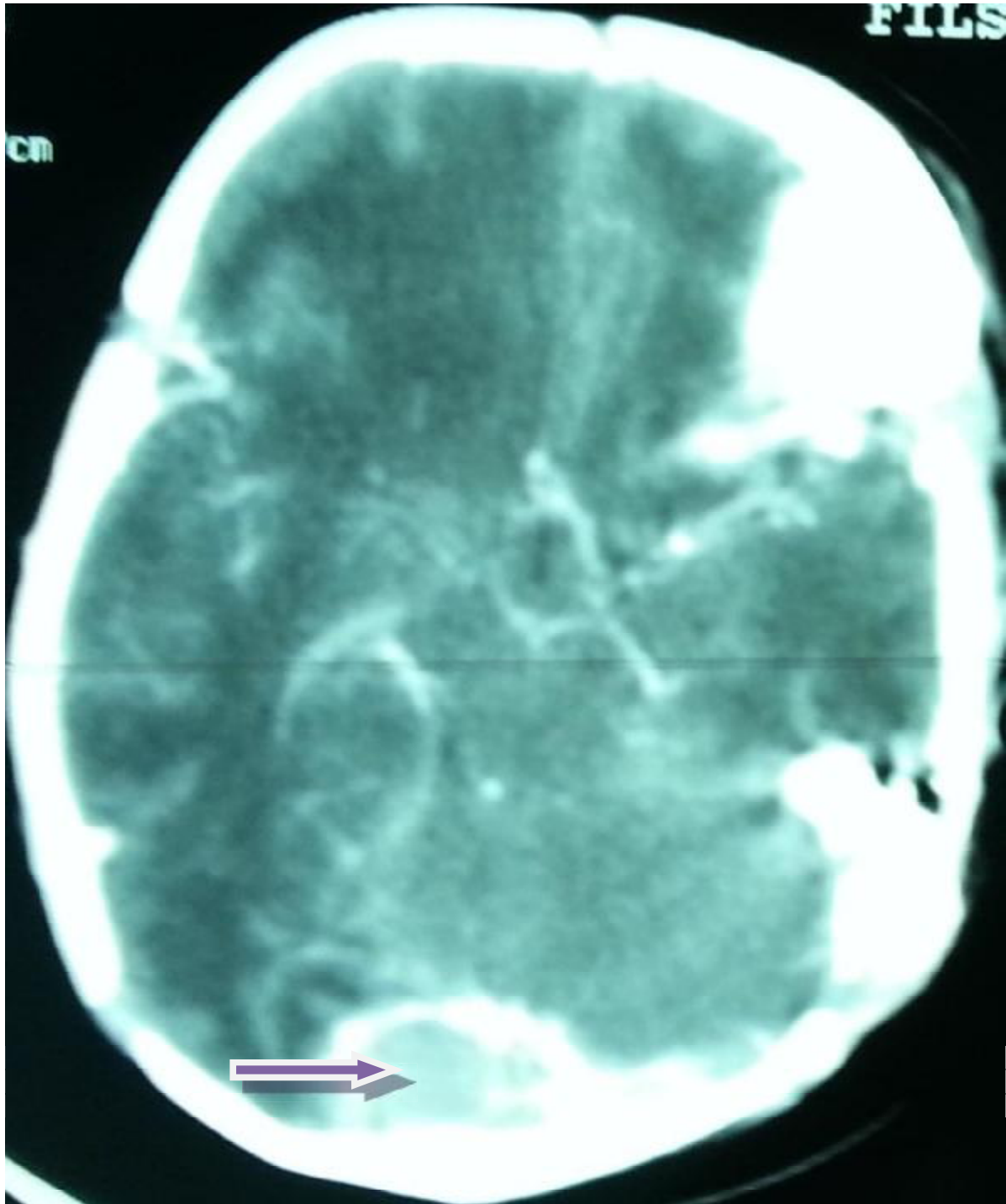


Figure 20: Aspect d'une thrombose du sinus latéral sur TDM cérébrale injectée

Observation 12

Il s'agit d'un bébé de sexe masculin, de mère âgée de 20 ans, G2P2. Le bébé était admis à l'âge de 12 jours de vie pour fièvre avec refus de téter évoluant depuis quatre jours. La grossesse n'était pas suivie, menée à terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse à domicile. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé rose, hypotonique, réactif, réflexe de suctions absentes et une fontanelle antérieure bombante. La température était à 39.5°C et le périmètre crânien à 37cm et le reste de l'examen clinique était sans particularités. Le bilan initial montrait un taux de GB à 37000 éléments/mm³ (PNN à 20.000, lymphocytes à 11210), une CRP à 1mg/l et un taux des plaquettes à 500.000 éléments/mm³. La ponction lombaire a montré un liquide trouble avec des GB à 14660 éléments/mm³ à prédominance polynucléaires et des globules rouges à 2000 éléments/mm³ avec une hypo glucorachie à 0.2g/l, une proteinorrhachie à 2g/l et une culture négative. L'ionogramme montrait une natrémie à 146meq/l, une kaliémie à 2.6meq/l et une calcémie à 66 mg/l. La TDM cérébrale montrait des plages ischémiques bilatérales diffuses en rapport probablement avec une méningo-encéphalite(**Figure21**). L'échographie abdominale était sans particularités. Le bilan d'hémostase et de thrombophilie montrait un taux de prothrombine à 91.%, un temps de céphaline activé à 41s/40s, le facteur V à 43.1%, l'antithrombine III à 67% et le taux d'homocysteine était à 8.16 umol/l. Le bébé était mis sous antibiothérapie à base de C3G et Gentamycine avec bonne amélioration. Le bébé est sorti après neuf jours d'hospitalisation, sous Ceftriaxon pendant 21 jours.

Le diagnostic retenu était une ischémie cérébrale sur méningo-encéphalite bactérienne.

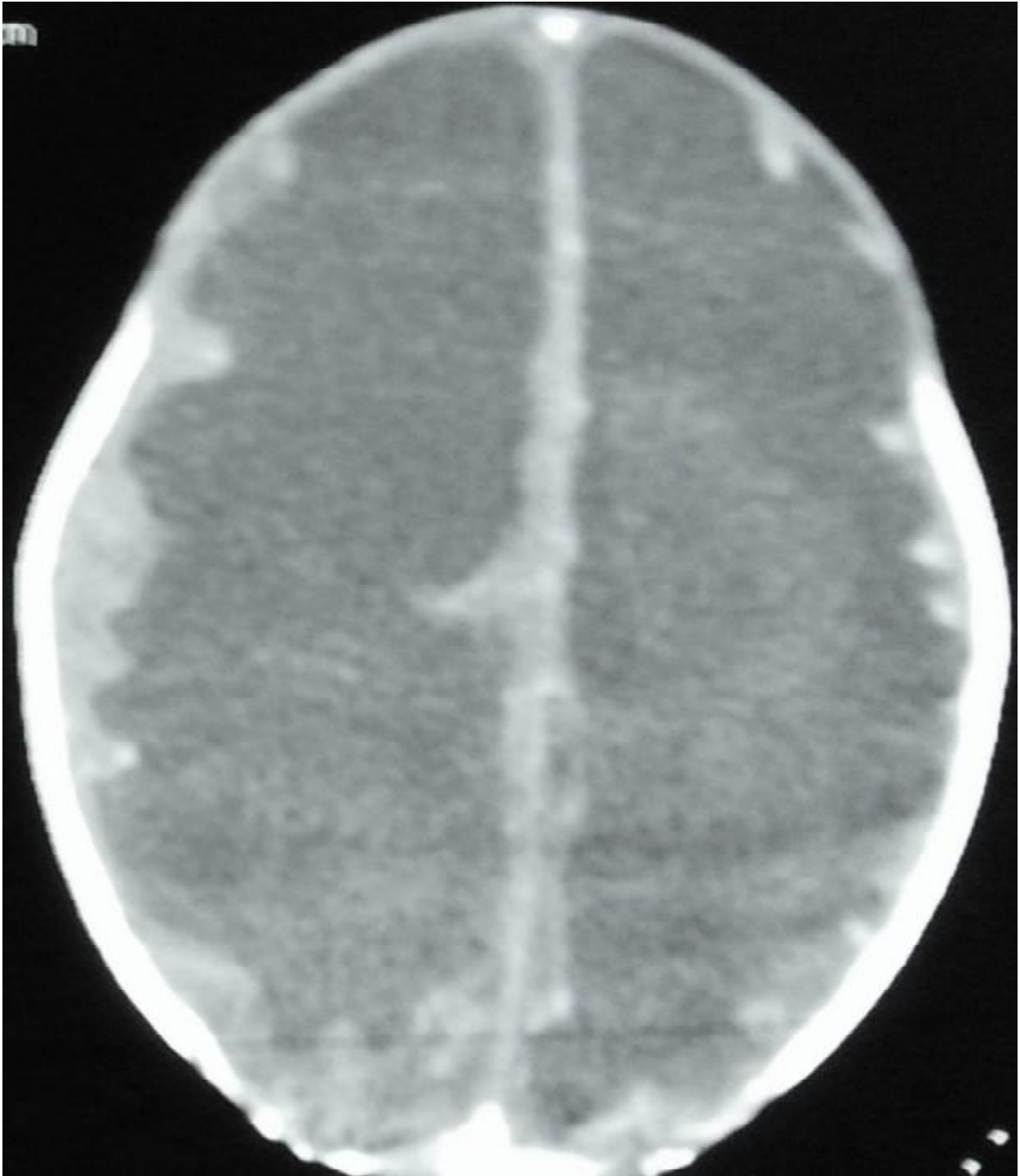


Figure 21 ; TDM cérébrale injectée : Plages ischémiques bilatérales diffuses

Observation 13

Il s'agit d'un bébé de sexe masculin, de mère âgée de 37 ans, G1P1, femme au foyer, admis à j12 de vie pour détresse respiratoire avec cyanose des orteils du pied gauche. La grossesse était suivie, menée à terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse au centre hospitalier périphérique(CHP) de Taza. La durée du travail était de deux jours, la présentation était céphalique et le liquide amniotique était clair. Le poids et l'Apgar à la naissance n'étaient pas précisés. La symptomatologie actuelle remontait à J7 de vie par l'apparition d'une cyanose de l'orteil du membre inférieur gauche associé à une fièvre non chiffrée, motivant la famille à consulter chez un médecin généraliste où le patient était mis sous traitement à base de corticothérapie et Amoxicilline. La symptomatologie s'est aggravée, un jour avant son admission, par l'apparition de marbrures généralisées avec refus de tétés et des troubles respiratoires. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé cyanosé, fébrile, pesant 3000g, la fréquence respiratoire était à 33cycles/minute, la fréquence cardiaque à 137battements/minute et abolition des pouls périphériques. Le bébé était somnolent, hypotonique, hyporéactif, regard fixe, avec hépatomégalie à trois travers de doigts. Le bilan initial a montré un taux d'**Hb** à 12.1g/l, des **GB** à 22 390/mm³, des **plaquettes** à 48000/mm³ et une **CRP** à 13mg/l. L'ionogramme sanguin montrait une **Natrémie** à 154meq/l, une **Kaliémie** à 7.6meq/l et une **Calcémie** à 80mg/l. La glycémie était à 1.63g/l. Le bilan rénal était en faveur d'une insuffisance rénale avec une **Urée** à 3.2g/l et une **créatinine** à 90mg/l. **L'échographie-Doppler abdominale** a montré une thrombose de l'aorte quasi complète étendue depuis l'émergence du tronc cœliaque jusqu'à la bifurcation ilio-fémorale avec une atteinte ischémique probable du rein et du tube digestif(**Figure 22**). **L'échographie rénale** a montré des reins de tailles normales, peu échogène, peu différenciés, sans dilatation

des cavités excrétrices. L'ETF était sans particularités. L'échographie cardiaque objectivait une cardiomyopathie dilatée hypokinétique avec hypertension artérielle pulmonaire(HTAP).La recherche des anticorps anti phospholipides était négative. Le patient était mis sous ration de base, bi-antibiothérapie à base de Gentamycine et Ceftriaxon, Lovenox, correction de l'hyperkaliémie et mesures de réanimation. L'évolution clinique était mauvaise. Le bébé restait hypotonique, hyporéactif, en détresse respiratoire, dépendant d'oxygène avec des épisodes de desaturation et bradycardie nécessitant une intubation. Le bébé est décédé après sept jours d'hospitalisation.

Le diagnostic retenu était une thrombose aortique étendue sur insuffisance cardiaque liée à une cardiomyopathie dilatée.



Figure 22: Echographie abdominale : Thrombose étendue de l'aorte abdominale.

Observation 14

Il s'agit d'un nné de sexe masculin, de mère G6P6, avec décès d'un frère à l'âge de 15 jours. Le bébé a été admis à J22 de vie pour fièvre et refus de téter. La grossesse était suivie, menée à terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse à domicile avec bonne adaptation à la vie extra utérine. Le poids et l'Apgar n'étaient pas documentés. La symptomatologie actuelle remontait à un jour avant son admission par l'apparition d'une fièvre non chiffrée avec refus de téter et crises convulsives d'où son hospitalisation. L'examen clinique a trouvé un bébé fébrile à 39.4C°, somnolent, hypotonique, cri faible, fontanelle antérieure bombante. La fréquence respiratoire était à 57 cycles/minute, la fréquence cardiaque à 180 battements/minute, et le poids de 3400 g. L'examen a objectivé des lésions de scarification surinfectées au niveau du dos. Le bilan initial montrait un taux d'Hb à 9.6g/dl, desGB à 12720/mm³, des PLQ à 226 000/mm³. La CRP était à 311mg/l. Une ponction lombaire était faite ramenant un liquide trouble avec des GB à 700 éléments/mm³, des GR à 42 éléments/mm³, une glycorrachie à 0.04g/l, une proteinorrhachie à 4g/l et une culture positive à streptocoque bêta hémolytique du groupe A. L'ionogramme montrait une natrémie à 131meq/l, une kaliémie à 3.5meq/l, une calcémie à 76mg/l, et une albuminémie à 20.8g/l. Le bilan rénal montrait une urée à 0.35g/l et une créatinine à 6mg/l. L'ETF montrait une dilatation tri-ventriculaire asymétrique plus importante à gauche, le quatrième ventricule n'était pas visualisé. La TDM cérébrale objectivait des lésions ischémiques et hémorragiques sus tentorielles. Présence d'un hématome frontale droit avec un œdème cérébral diffus. L'IRM cérébrale objectivait des lésions ischémiques et hémorragiques sus tentorielle associées à une prise de contraste leptomeningée en rapport avec la méningite. L'échographie abdominale montrait une thrombose portale avec discrète hépato splénomégalie, un cavernome portal, les veine

sus-hépatiques étaient perméables avec dérivation péri-portales. Une **Angio-TDM** abdominale montrait une hypotrophie du foie gauche et du segment I avec hypertrophie du foie droit, absence de visualisation du tronc portal remplacé par des structures vasculaires serpigneuses (cavernome porte) et Thrombose totale des branches de la division portale bilatérale(**Figure23**). Les veines sus hépatiques et les vaisseaux coelio-mésentériques sont perméables. **L'échographie cardiaque** et **l'électrocardiogramme** étaient normaux. Le bilan de thrombophilie montrait un TP à 84%, un TCK à 40s/s35, **l'antithrombine III** à 51%, la **Protéine C** à 19%, la **protéine S** à 48%, et **l'homocysteine** à 15.41. La **fibroscopie œsogastroduodénale** n'a pas montré des signes d'hypertension portale(HTP). Le patient était mis sous RDB, antibiothérapie à base de Ceftriaxon et Gentamycine puis Ciproxine et Amikacine, mesures de réanimation et correction de l'hypocalcémie. Au cours de son hospitalisation le patient faisait plusieurs crises convulsives tonico cloniques généralisées où il a été mis sous doses de charge de gardéнал puis dose d'entretien. L'évolution était favorable avec amélioration des signes cliniques et du bilan infectieux. Le patient est sorti après deux mois et demi d'hospitalisation. Le prélèvement de gorge chez les parents, à la recherche de streptocoqueA, était négatif.

L'évolution après 18 mois de recul a objectivé un retard psychomoteur avec persistance du cavernome porte sans signes de HTP.

Le diagnostic retenu était une thrombose porte et ischémie-hémorragie cérébrale sur méningite bactérienne inhabituelle à streptocoque beta hémolytique du groupe A.

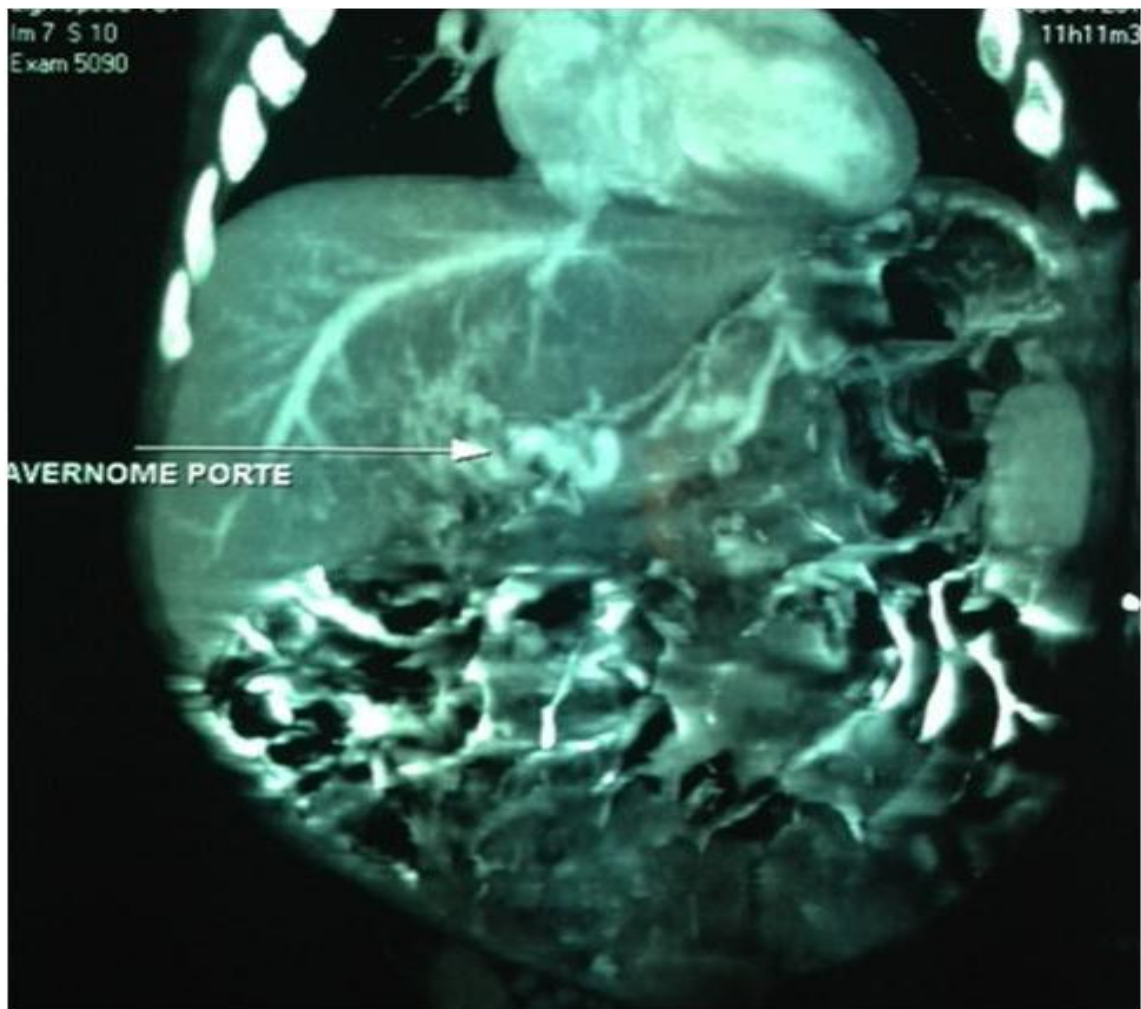


Figure 23:AngioTDM abdominale ; Aspect d'un cavernome avec thrombose de la veine portale.

Observation 15

Il s'agit d'un né né de sexe masculin, de mère âgée de 33 ans, G3P3, admis à J23 de vie pour nécrose de l'avant bras gauche. La grossesse était suivie, menée à 32 semaines d'aménorrhée. L'accouchement s'est déroulé par voie basse dans un centre hospitalier avec notion de réanimation néonatale. Le poids à la naissance était à 1500g. Le bébé était hospitalisé dans un centre hospitalier périphérique à la naissance pour une détresse respiratoire et prématurité. Au cours de son hospitalisation le bébé a présenté une défaillance hémodynamique pour laquelle il a reçu une injection de dopamine suivie par l'apparition d'une ischémie avec nécrose de la face postéro-externe de l'avant bras gauche d'où son transfert dans notre service pour prise en charge. L'examen clinique à son admission a trouvé un bébé conscient, dyspnéique, Score de silverman à 3/10, apyrétique, avec nécrose étendue de l'avant bras gauche, le pouls distal au niveau du membre ischémié était aboli. Le poids était à 1500g. Le bilan initial a montré un taux d'Hb à 13g/dl, des **PLQ** à 179000/mm³, des **GB** à 15 430/mm³ et la **CRP** était à 28mg/l. L'ionogramme montrait une natrémie à 153meq/l, une kaliémie à 4.5meq/l, une glycémie à 0.28g/l et le bilan rénal était sans particularités. Le bilan de coagulation a montré un TP à 83%, un TCK à 30s/30s. **La Radiographie thoracoabdominale** a montré un aspect en double arc de la coupole diaphragmatique avec un poumon blanc. **Une échographie thoracique** a été faite, montrant un épanchement thoracique anéchogène de grande abondance contenant des cloisons mobiles avec collapsus pulmonaire homolatéral. **L'échographie abdominale** objectivait une hépatomégalie homogène. Le patient était mis sous RDB, antibiothérapie à base de C3G et Gentamycine avec amputation du membre nécrosé et drainage thoracique. Vu l'ascension de la CRP au cours de l'hospitalisation, l'antibiothérapie a été remplacée par Flagyl, Ciproxine et Amikacine.

L'évolution était mauvaise avec aggravation clinique et biologique. Le patient est décédé après 13 jours d'hospitalisation.

Le diagnostic retenu était une thrombose avec ischémie du membre d'origine iatrogène.

Observation 16

Il s'agit d'un né né de sexe masculin, de mère âgée de 25 ans G1P2, femme au foyer, admis à J2 de vie, pour détresse respiratoire sur prématurité et RCIU. Le bébé était le premier jumeau d'une grossesse gémellaire non suivie, menée à 34 semaines d'aménorrhée. La mère a rapporté la notion d'une fièvre non chiffrée, au cours de l'accouchement. L'accouchement s'est déroulé par voie basse au CHP avec une présentation siège. Le deuxième jumeau est décédé à 23 heures de vie. Le poids de naissance était à 1200g. La symptomatologie actuelle remontait au jour même d'admission par l'apparition d'une détresse respiratoire avec cyanose. L'examen clinique à l'admission a trouvé un bébé conscient, hypotonique, cri vigoureux, pesant 1200g, La fréquence cardiaque était à 114 battements/minute, la fréquence respiratoire à 32 cycles/minute, et on a noté une cyanose diffuse, des œdèmes des deux membres inférieurs arrivant jusqu'aux genoux prenant le godet, et abolition des pouls au niveau des deux membres ischémiés (**Figure 24**). Le bilan initial montrait un taux d'Hb à 7.2g/dl, des **plaquettes** à 118000/mm³, et des **GB** à 3340/mm³. La **CRP** était à 9mg/l. L'ionogramme montrait une natrémie à 147meq/l, une Kaliémie à 5.7meq/l, et une calcémie à 97mg/l, le bilan rénal a montré une urée à 0.33g/l et une créatinine à 11mg/l. La glycémie était à 0.7g/l. **L'échographie-Doppler abdominale** a été faite devant l'accentuation de la cyanose au niveau de deux membres inférieurs, a montré une thrombose totale de deux artères iliaques primitives avec perméabilité de l'aorte abdominale. L'exploration au delà des artères iliaques était difficile. Le patient était intubé, mis sous RDB, antibiothérapie à base de Ceftriaxon, Gentamycine, Amoxicilline avec Lovenox et mise en place d'un cathéter veineux ombilical. Le patient restait instable sur le plan hémodynamique et respiratoire, décédé après sept jours d'hospitalisation suite à un épisode de désaturation et de bradycardie ne répondant pas aux mesures de réanimation.

Le diagnostic retenu était une thrombose iliaque bilatérale sur hypoperfusion périphérique.



Figure 24 : Ischémie des orteils.

Observation 17

Il s'agit d'un né né de sexe féminin, de mère âgée de 42 ans, G5P4, ayant L'antécédent d'un avortement, admis au service à J36 de vie pour nécrose du membre supérieur droit. La grossesse était suivie, menée à terme. L'anamnèse infectieuse était négative. L'accouchement s'est déroulé par voie basse au CHP. Le poids et l'Apgar à la naissance n'étaient pas documentés. Le bébé était hospitalisé à la période néonatale, pendant 15 jours, pour détresse respiratoire avec suspicion d'une infection néonatale. Elle a été mise sous antibiothérapie à base de C3G et gentamycine. Durant cette période, elle a présenté une cyanose et nécrose de la main droite au siège d'une voie veineuse périphérique où **une échographie** cardiaque a été réalisée montrant un thrombus du ventricule droit d'où la mise sous traitement anticoagulant à base de Lovenox puis référé chez nous pour prise en charge. L'examen clinique à son admission a trouvé un bébé conscient, hypotonique, cri et reflexes faibles, faciès trisomique 21, pesant 3160g, la fréquence respiratoire était à 45 cycles/minute, la fréquence cardiaque à 103 battements/minute, cyanose distale avec tuméfaction de la main droite évoluant vers la nécrose. L'examen cardiovasculaire a trouvé une abolition du pouls radial et cubital avec un souffle cardiaque en rayon de roue. Le bilan fait à son admission montrait un taux d'**Hb** à 11g/dl, des **GB** à 17550/mm³ des **plaquettes** à 335103/mm³. La **CRP** était à 55mg/l. L'ionogramme montrait une natrémie à 134 meq/l, une kaliémie à 4.4meq/l, et une calcémie à 134mg/l. Le bilan rénal montrait une Urée à 0.06g/l et une créatinine à 4mg/l. La glycémie était à 1.17g/l. Un bilan hormonal montrait une TSH à 5.41UI/l. **L'échographie-Doppler** des membres supérieurs objectivait l'absence du flux sanguin au niveau du membre supérieur droit. Le patient était mis sous RDB, tri-antibiothérapie à base de C3G, Gentamycine, et Flagyl avec amputation du membre nécrosé.

L'évolution clinique était favorable et la patiente est sortie après trois jours d'hospitalisation. L'évolution à l'âge 23 mois a objectivé un retard psychomoteur sans récurrence de manifestations thromboemboliques. Le bilan de thrombophilie est revenu normal.

Le diagnostic retenu était une thrombose avec ischémie du membre supérieur d'origine iatrogène.

C. Tableaux récapitulatifs

Tableau 5: Données cliniques et anamnestiques

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
AG	AT	P	AT	AT	AT	P	AT	AT	AT	P	AT	AT	AT	AT	P	P	AT
AI	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Age (jours)	18	1	50	31	4	15	27	36	9	50	1	12	12	22	23	2	36
Sexe	F	M	F	M	F	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F
Poids (g)	3500	2060	3000	2500	2700	2100	2000	2500	3800	2200	3850		3000	3400	1500	1200	3160
Les signes neurologiques :																	
Hypotonie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Hyporéactivité		+	+		+	+	+	+	+		+		+				
Convulsion	+	+	+					+	+	+			+				
FA. Bombante			+		+	+						+		+			
Somnolence										+				+			
Inconscience					+	+											
Refus détêtées	+								+		+	+	+				
Paralysie faciale		+															
Strabisme			+														
Les autres signes :																	
DR		+			+	+			+						+	+	
Souffrance néonatale		+		+		+				+	+				+		+
DHA				+	+	+	+		+				+		+		
Cyanose						+			+						+	+	+
Abolition des pouls													+		+	+	+
Isch. periph.														+	+	+	+
Hémor. Conj.											+						
Purpura											+						
Pâleur			+	+				+									
Fièvre								+		+		+	+	+			
HMG					+								+				
Cassure pondérale							+										
trisomie 21		+															+
Soufflecardiaque														+			+
OMI																+	

Poids : poids à l'admission, AG : age gestationnel, AI : Anamnèse infectieuse, M : masculin, F : féminin ; DHA : Déshydratation ; PF : Paralysie faciale ; FA bomb : Fontanelle antérieur bombante ;HMG : hépatomégalie ; A : à terme ; P : prématurité; DR : Détresse respiratoire ; OMI : œdème des membres inférieurs ; VD: Ventricule Droit ;Hémor. Conj. :Hémorragie conjonctivale ; Isch. Periph. : Ischémie périphérique.

Tableau 6 :Données biologiques

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Thrombose	C	C	C	C	C	C	C	C	C et Ao.	C		C	Ao.	Port.	MS	liaq.	MS et VD
Hb (gr/dl)	16.6	17	4,9	10,5		12.6	21	9	16.8	8,6			12.1	9.6	13	7.2	11
GBx10 ³ (élément/m ³)	20.1	11.15	24.67	9.480		17.32	16.84	34.73	23.67	11.1		370	22.39	12,72	15.43	3.34	17.55
PLQx10 ³ (élément/m ³)	788	17	447	16		20	147	395	56	219		500	48	226	179	118	335.103
CRP (mg/ml)	155	41	32	-	9	13	22	77	10	43	29		13	311	28	9	55
ECBU				+ CA													
Culture PL	-				-					-	-	-					
Hémoculture	+																
Natrémie (meq/l)	129	135	127	180	150	177	151	128	165			146	154	131	153	147	134
Kaliémie (meq/l)	5	7	6	6,3	7.7	4.8	3.5	2.7	5.5	6,2		2.6	7.6	3.5	4.5	5.7	4.4
Clcémie (mg/l)	101	100	108	96								66	80	76		97	134
Urée (g/l)	0.07	0.22	0.24	2,9	2.8	2.46	1.63	0.45	5.75	1.32			3.2	0.35		0.33	0.06
Créatinine (mg/l)	3	13	3	19	76	19	9	13	24	15			90	6		11	4
Albumine (g/l)		31		48										20.8			
Glycémie (g/l)		0,96	0,86			1.73							1.63		0.28	0.7	1.17
Bicarbonate (mmol/l)		12															
TSHus (UI/l)		60															5.4
TP (%)		100	92	100				100	83	100	94	91		84	83		
TCK s/s		41/30	30/30	38/30				44/35	35/35	30/30	48/40	41/40		40/35	30/30		
Fibrinogène (g/l)			2,3														
AT III (%)		76								95	62	67		51			
FV (%)			63							152	62.5	43					
FVII (%)			39														
FVIII (%)			82,8														
Protéine C (%)		36								46	36			19			NL
Protéine S (%)		97								120	68			48			NL
Homocyst.										27,9	4.4	8.16		15.41			

c. cérébrale ; Ao : aortique ; Iliaq : iliaque ; MS : Membre supérieur ; VD : Ventricule droit ; Port : Porte.
Homocyst. : Homocysteine ; NL Normale.

Tableau7 : Données radiologiques

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
FOGD														+			
RX. Thor-abd.		+			+										+		
ETF	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+			
TDMcérébrale	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+			
IRM cérébrale	+	+	+						+	+				+			
AngioTDM Abdo.														+			
AngioIRM			+														
Echo. Abdo.				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Echo.TSA			+							+							
Echo. Doppler cardio-vx		+								+			+	+			+
Echo-doppler des membres													+			+	+
ECG														+			
EEG												+					

ETF : échographie transfontanellaire ; ECG : électrocardiogramme ; Echo. Abdo : échographie abdominale ; Echo.TSA : Echographie des Tronc supra aortiques ; Echo. Doppler cardio-vx : échographie doppler cardiovasculaire ; RX. Thor-abd : Radiographie Thoracoabdominale ; FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale ; EEG : électroencéphalogramme.

Tableau 8 : Traitement

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
antibiothérapie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Traitement anticonvulsivant	+	+	+		+			+	+	+				+			
Traitement antiviral										+		+					
Traitement anticoagulant						+		+	+				+			+	
Chirurgie			+												+		+
Pose d'un CVO													+			+	
Réhydratation				+		+	+	+	+	+							
Transfusion par PFC		+	+	+		+								+	+	+	+
Transfusion de CG			+											+			
Konakion		+	+		+	+				+			+	+	+		
Lasilix		+		+	+								+	+			+
<i>Mannitol</i>		+	+														
Perfalgan			+							+				+			+
Antagan														+			
Dobutrex				+		+							+		+	+	
Albumine		+													+		
Caféine		+				+											+
Hypnovel			+			+											+
Digoxine													+				
Dopamine						+								+			
Adrénaline			+														
corticothérapie			+											+			
Levothyrox		+															

CVO : Cathéter veineux ombilical ; PFC : Plasma frais congelé ; CG : Culot globulaire ;

Tableau 9 : Evolution

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Evolution favorable à la phase aigue	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+		+			+
Décès					+	+							+		+	+	
Séquelles	Retard PM	+	+		+					+				+			+
	Epilepsie									+				+			
Perdus de vue							+	+	+								

D. Données épidémiologiques

1. Incidence :

Rapportée au nombre total des hospitalisations qui était de 2280 durant les deux années de notre étude, l'incidence des thromboses vasculaires dans notre service est de 3.7/1000 hospitalisation.

2. Age :

L'âge d'admission des patients varie entre 1 et 50 jours, avec une moyenne de 20 jours. On a réparti les patients en trois tranches d'âge : < 1 semaine, entre 1-4 semaine et > de 4 semaines (Figure 25).

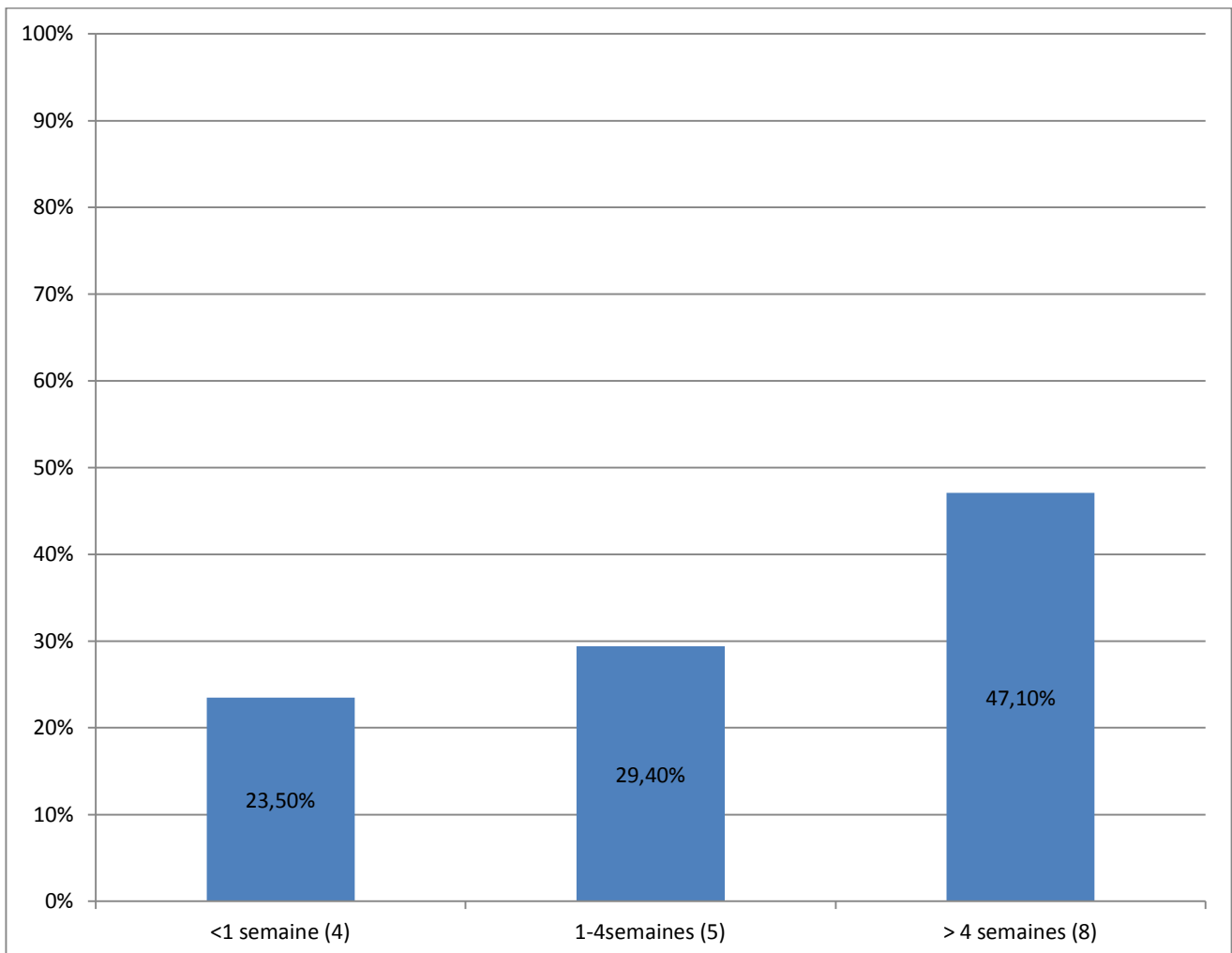


Figure 25 : Répartition selon les tranches d'âge

3. Sexe

Nos patients sont repartis en 12 patients de sexe masculin (70.5%), et 5 de sexe féminin (29.5%), soit un ratio de 2.4 en faveur du sexe masculin (Figure 26).

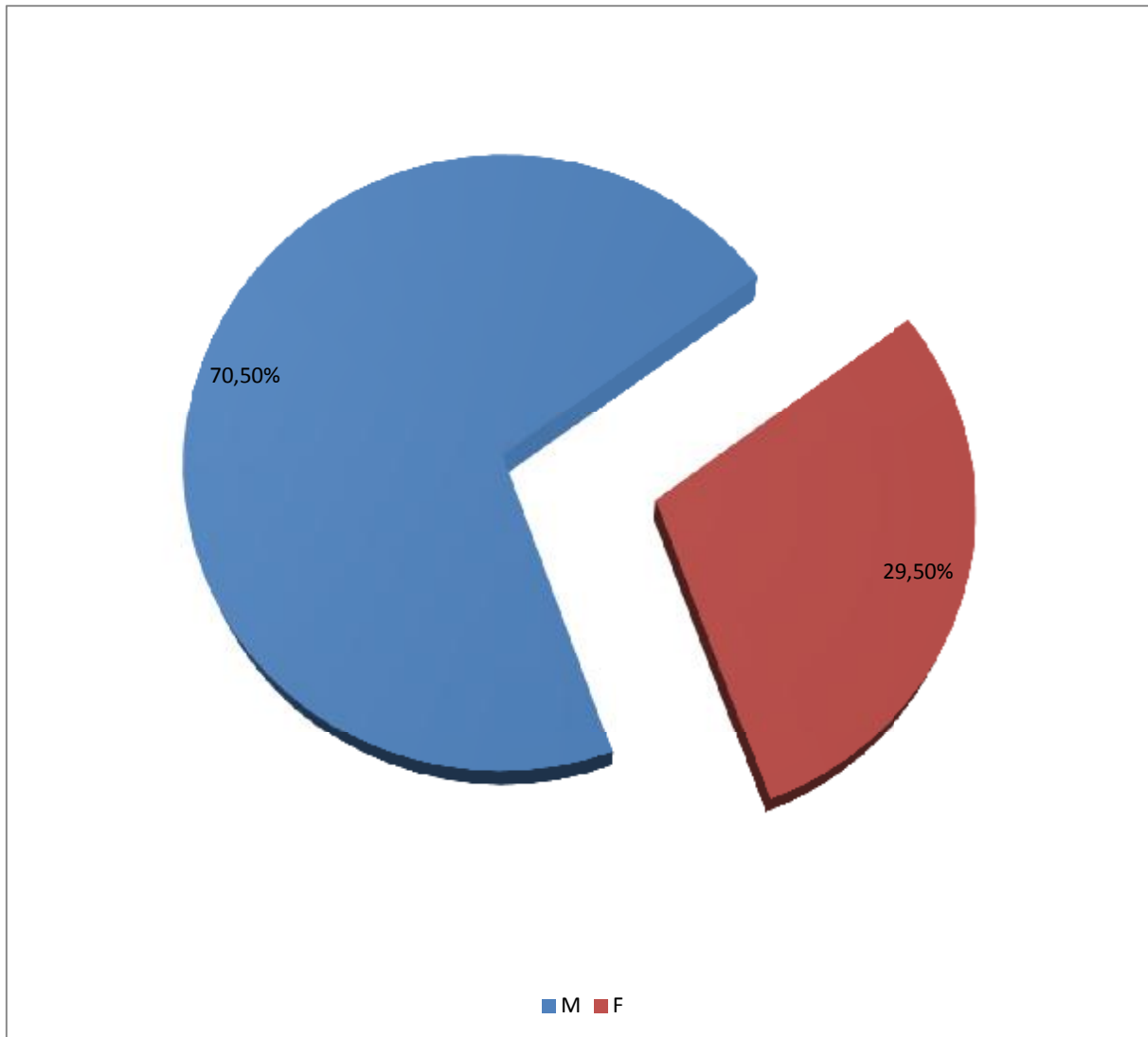


Figure26 : Répartition des patients selon le sexe

4. Poids

Le poids de naissance variait entre (1200 et 3850) avec une moyenne de 2287g. Le poids à l'admission, variait entre (1200 et 3850) avec une moyenne de 3000g. Le poids à l'admission est réparti en deux catégories : ≤ 2500 g et > 2500 g (Figure 27).

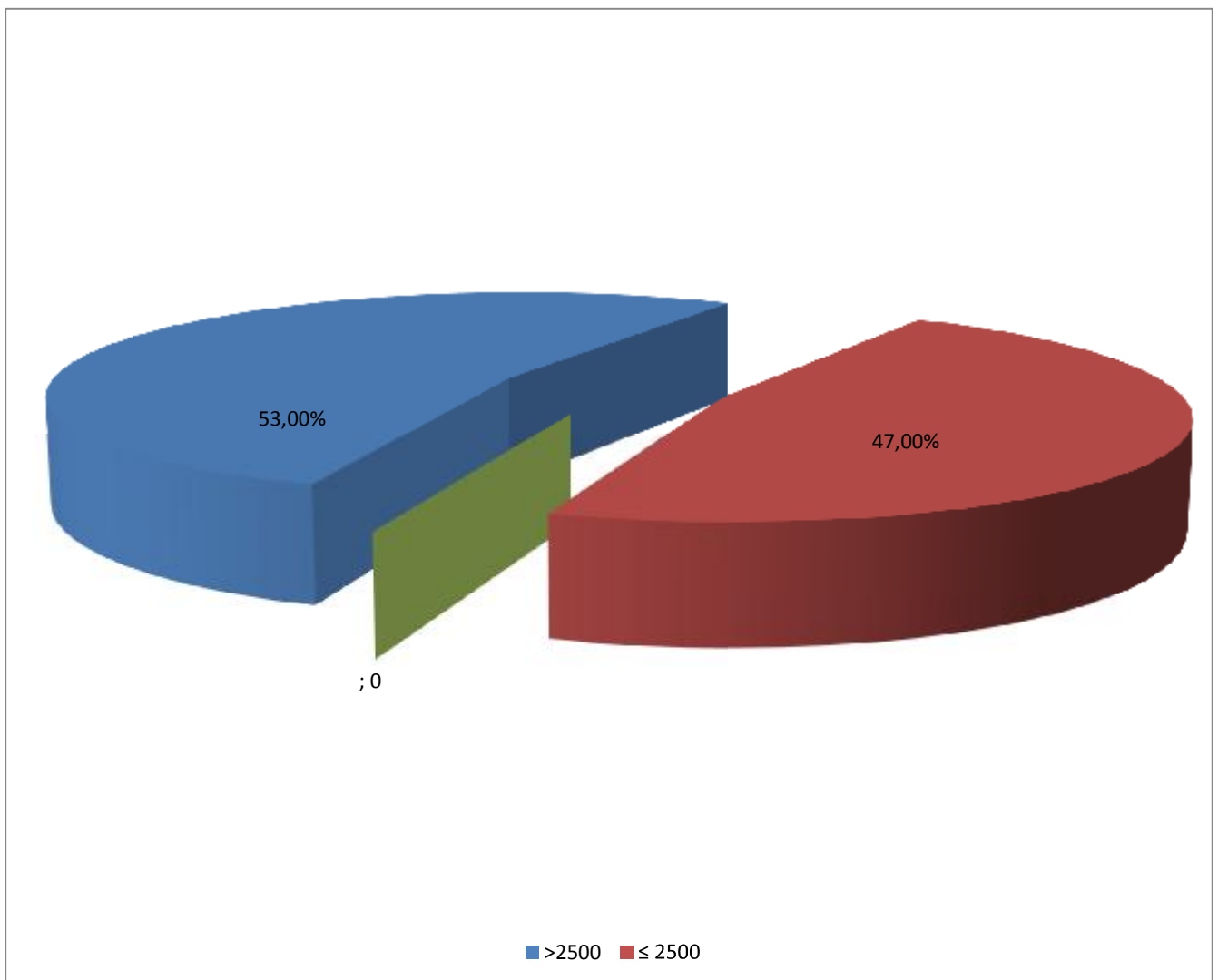


Figure27 : Répartition selon le poids à l'admission

E. Données obstétricales

La grossesse était non suivie dans 6 cas (35.3%), l'anamnèse infectieuse était positive dans 4 cas (23.5%). La grossesse était gémellaire chez 2 cas (11.7%). Quatre mères étaient primipares (23.5%). Les ATCD de fausse couche ont été notés chez 2 cas (11.7%). La présentation était siège dans un cas (5.8%). Une HTA antérieure chez la maman était notée dans un cas (5.8%) et aucun cas de diabète maternel.

L'accouchement s'est déroulé au CHU dans 2 cas (11.7%) au CHP dans 11 cas (58.8%) et à domicile dans 4 cas (23.5%). Tous les accouchements se sont déroulés par voie basse, avec instrumentation (Ventouse) chez un seul cas (5.8%) (Figure 28).

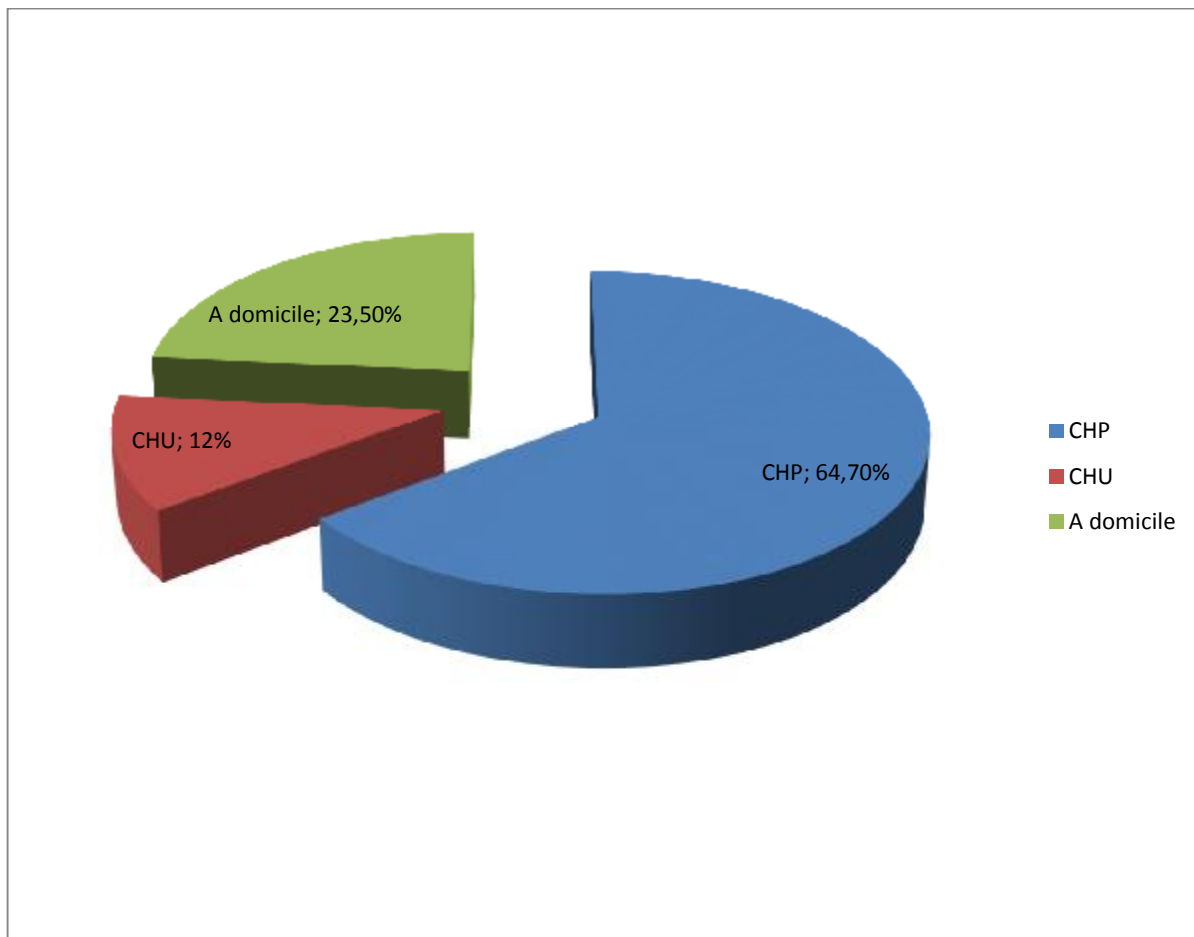


Figure 28 : Déroulement d'accouchement

F. Données cliniques et paracliniques

1. Signes cliniques :

Le tableau clinique était dominé principalement par les signes neurologiques à type d'hypotonie, d'hyporectivité, de bombement de la fontanelle antérieure, des convulsions et des troubles de conscience. Associé de façon variable à des signes respiratoires, la déshydratation(DHA), aux signes hémodynamiques et d'hypo perfusion périphérique (Figure 29). Ces différents signes sont résumés dans le (Tableau 14).

Tableau 10 : Signes cliniques

Signe cliniques	Nombres des patients	Pourcentage (%)
<u>Signes neurologiques</u>		94.1
Hypotonie	16	53
Hyporéactivité	9	35.3
Convulsion	6	29.4
Fontanelle antérieure bombante	5	29.4
Refus de téter	5	11.7
Somnolence	2	11.7
Inconscience	2	5.8
Paralysie faciale	1	5.8
strabisme	1	
<u>Les autres signes cliniques</u>		
Détresse respiratoire	6	35.3
Déshydratation hypernatrémique	7	46.1
Fièvre	6	35.3
Ischémie périphérique	4	23.5
Pâleur	3	17.6
Faciès mangloïde	2	11.7
Souffle cardiaque	2	11.7
HTA	1	5.8
OMI	1	5.8
Purpura	1	5.8
Hémorragie conjonctivale	1	5.8

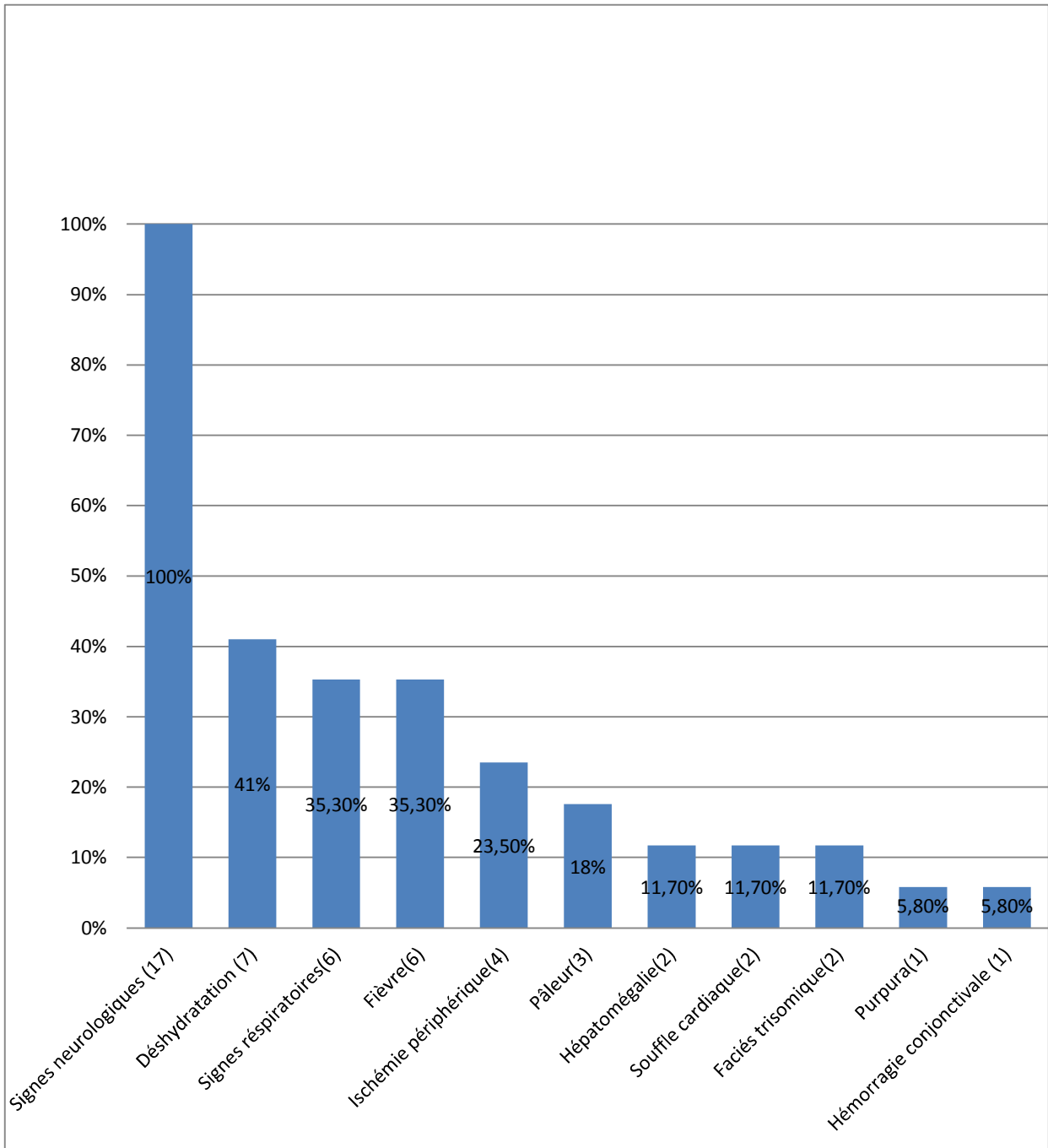


Figure29 : Les principales données cliniques

2. Examens complémentaires

a. Biologie

- A la NFS :
 - ✓ Le taux moyen des globules blanc était de 18499élément/mm³ avec des valeurs extrêmes de (3340–37.000).
 - ✓ Une hyperleucocytose était notée dans deux cas (11.7%) avec des chiffres de 34730 et 37000 élément/mm³.
 - ✓ Le taux moyen d'hémoglobine était de 12.1 g/dl avec des chiffres extrêmes de (4.9–21) g/dl.
 - ✓ Une anémie était notée chez 2 cas (11.7%).
 - ✓ Une polyglobulie était notée dans un cas avec une hémoglobine à 21 g/dl et une hématoците à 65%.
 - ✓ Une thrombopénie était notée dans 5 cas (29.4%).
 - ✓ Une thrombocytose était notée dans un cas (5.8%), atteignant 788000 élément/mm³ (Tableau 11).

Tableau 11 : Données de l'hémogramme

GB :
-Taux moyen : 18499 élément/mm ³
-Extrême : (3340–37.000) élément/mm ³
- Hyperleucocytose : 2(11.7%)
-Leucopénie : 1(5.8%)
Hb :
-Taux moyen : 12.1g/dl
-Extrême : (4.9–21) g/dl
- Anémie : 2(11.7%)
-polyglobulie : 1(5.8)
PQT :
-Thrombopénie : 5 (29.4%)
- Thrombocytose : 1 (5.8%)

- Le bilan infectieux montrait :
 - ✓ une CRP était positive dans 10 cas soit (58.8%), variant entre (22 et 311) avec une moyenne de 79.3 mg/l.
 - ✓ Une ponction lombaire était faite chez 6 patients soit (35.3 %) revenant, en faveur d'une méningite bactérienne dans trois cas, dont un était secondaire austreptocoque beta hémolytique du groupe A et une méningo-encéphalite virale dans un cas.
 - ✓ L'hémoculture était faite chez tous les patients soit (100%) revenant positif, dans un cas (5.8%), à *Klebsiella pneumoniae*.
 - ✓ Un ECBU était fait chez trois patients (17.64%) revenant positif à *Candida albicans* dans un cas (Tableau 12).

Tableau 12 : Bilan infectieux

CRP :
<ul style="list-style-type: none"> - moyenne : 79.3mg/l - >20mg/l : 10(58.8%) - Extrême : (22- 311)mg/l
Ponction lombaire :
<ul style="list-style-type: none"> -Total : 6 (35.3%) - Méningite bactérienne : 3 cas (secondaire à streptocoque beta hémolytique du groupe A dans un cas) - Méningite virale : 1 cas
Hémoculture :
Positive dans un cas (5.8%) à <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
ECBU :
<ul style="list-style-type: none"> -Total : 3(17.64%) - positif à <i>Candida albicans</i> dans un cas.

- L'ionogramme sanguin :
 - ✓ Une hyper natrémie était notée dans 7 cas soit (41%), avec des valeurs extrêmes de (147–180) et une moyenne de 160 meq/l.
 - ✓ Une hyper kaliémie était notée dans 5 cas soit (29.4%), avec des valeurs extrême de (6–7.7) et une moyenne de 6.96 meq/l.
 - ✓ Une hypercalcémie était notée dans un cas soit (5.8%), avec un chiffre de 137mg/l. L'hypocalcémie était notée dans deux cas (11.7) avec des chiffres de 66 et 76mg/l.
 - ✓ Le bilan rénal objectivait une insuffisance rénale dans six cas soit (35.3%) avec des valeurs d'urée allant de (1.32–5.75) et une moyenne de 2.8g/l. Des valeurs de la créatinine allant de (15–90) et une moyenne de 40.5mg/ (tableau13, Figure30).

Tableau 13 : Données de l'ionogramme

Hypernatrémie (>145meq/l) :
Total : 7 (41%) Extrêmes : 147–180 meq/l Moyenne : 160 meq/l
Hyperkaliémie (>6meq/l) :
-Total : 5 (29.4%) - Extrêmes : 6–7.7 meq/l - Moyenne : 6.96 meq/l
Insuffisance rénale :
Total : 5 (29.4%) Extrêmes : 1.32–5.75g/l (Urée) et 15–90mg/l (Créatinine). Moyenne : 2.8 g/l (Urée) et 40.5 mg/l (Créatinine).

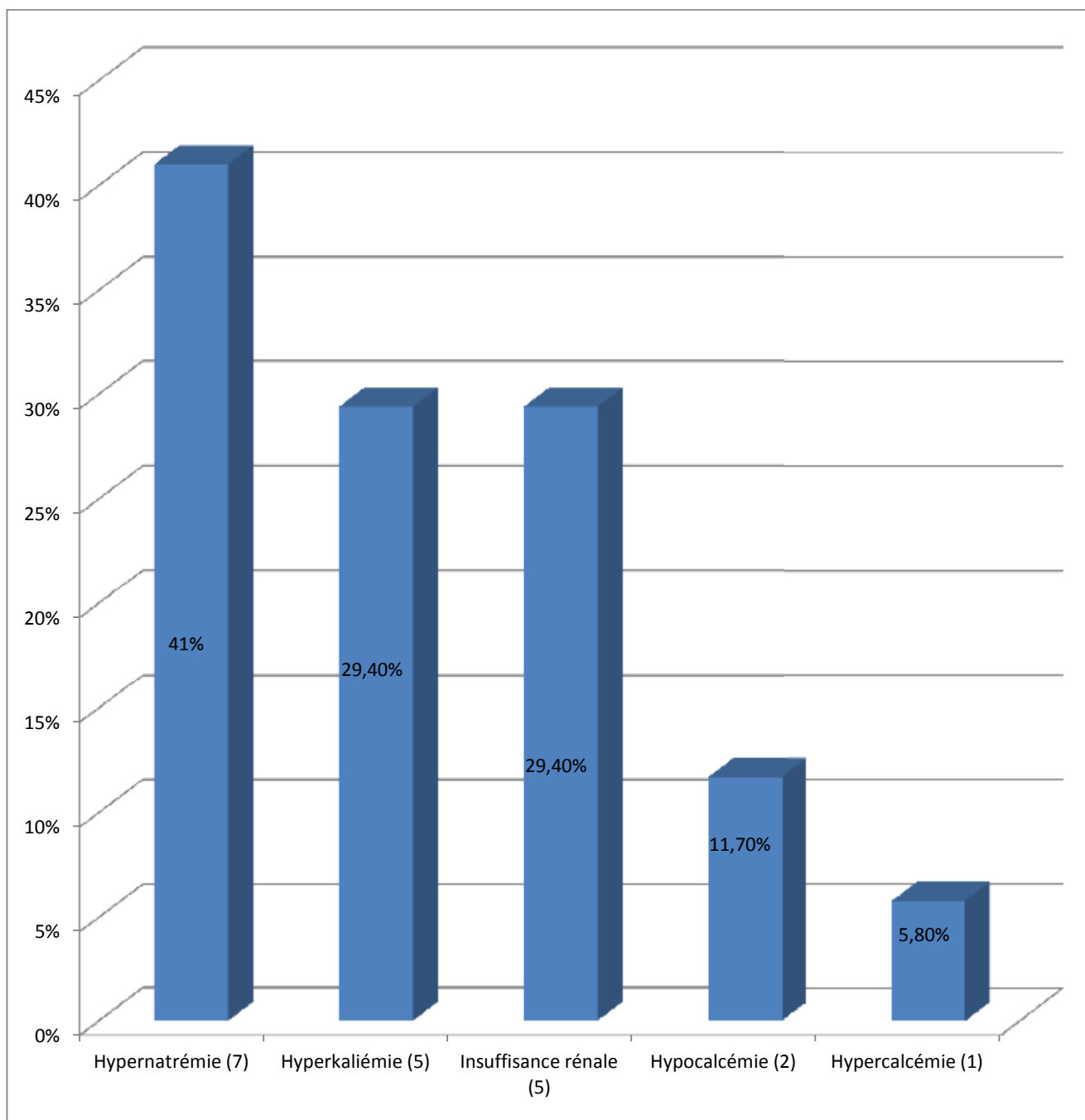


Figure 30 : Anomalies de l'ionogramme sanguin

b. Radiologie :

- L'échographie transfontanellaire faite chez quatorze patients soit (82.35%), objectivait une thrombose cérébrale chez quatre patients. une dilatation du système ventriculaire dans trois cas, un hématome sous dural dans un cas, un hématome intracérébral dans un cas et un œdème cérébral dans trois cas. L'échographie est revenue normale dans trois cas (Tableau14).
- La TDM cérébrale a été faite chez Treize patients soit (76.47%) objectivait une thrombose cérébrale du sinus longitudinal supérieur dans six cas, une thrombose du sinus latéral étendu dans un cas, des plages d'ischémies cérébrales dans six cas, un hématome sous dural dans un cas, un hématome cérébral dans deux cas, une dilatation ventriculaire dans deux cas et une hémorragie méningée dans un cas.
- L'IRM cérébrale faite chez cinq patients soit (29.4. %), objectivait une thrombose cérébrale du sinus longitudinal supérieur dans un cas, un accident vasculaire cérébral ischémique du territoire de la cérébrale postérieure dans un cas, une dilatation triventriculaire dans un cas. Chez les deux autres patients, l'IRM a montré un remaniement ischémo-hémorragique (Tableau15).
- L'échographie-Doppler abdominale était faite chez quatorze patients soit (82.35%), objectivait une thrombose aortique dans deux cas, une thrombose iliaque bilatérale dans un cas, et une thrombose avec cavernome portale associée à une hypotrophie du foie gauche et hypertrophie du foie droit dans un cas. Une hépatomégalie a été notée dans un cas, une dilatation pyelo calicelle dans un cas et l'examen était sans particularités dans huit cas (Tableau14).
- Chez le patient ayant un cavernome et thrombose portale à l'échographie, une AngioTDM abdominale a été faite montrant une thrombose de deux branches de division portale.

- Une fibroscopie œsogastroduodénale réalisée chez le même malade, à la recherche des signes d'hypertension portale, revenant sans particularités.
- Une échographie des troncs supra aortiques a été faite chez deux patients (11.7%) revenant normale.
- Une échographie cardiaque a été faite chez cinq patients soit (29.4%), objectivait un thrombus du ventricule droit avec communication Interventriculaire dans un cas. L'échographie cardiaque a aussi objectivé un canal artériel à 0.5 cm avec shunt gauche droit dans un cas, une communication inter auriculaire et canal artériel dans un autre cas. Une cardiomyopathie dilatée avec hypertension artérielle pulmonaire ont été objectivées dans un cas. L'échographie était normale dans un cas (Tableau14).
- Une échographie–Doppler des membres a été faite chez trois patients soit (17.6%) objectivait l'absence du flux sanguin au niveau de deux membres inférieurs dans un cas, au niveau du membre inférieur droit dans un cas et au niveau des artères radiales et cubitales droites dans un cas.

Tableau 14 : Données échographiques

ETF :
<ul style="list-style-type: none">- Total : 14 (82.3%)- Thrombose du sinus longitudinal supérieur : 3 cas- Dilatation ventriculaire : 3 cas- Hématome cérébrale : 2 cas- Œdème cérébral : 2 cas
Echographie-doppler abdominal :
<ul style="list-style-type: none">- Total : 14 (82.3%)- Thrombose aortique : 2 cas- Thrombose porte 1 cas- Thrombose iliaque : 1 cas
Echographie cardiaque :
<ul style="list-style-type: none">- Total : 5 (29.4%)- Thrombus du ventricule droit : 1 cas- Cardiopathie shunt : 2cas- Cardiomyopathie dilatée : 1 cas

Tableau 15 : Données de l'imagerie en coupe (TDM/IRM cérébrales)

TDM cérébrale :
Total : 13 (76.47%) Thrombose du SLS : 6 cas Thrombose du sinus latéral et sinus droit : 1 cas Ischémie bilatérale : 6 cas Hématome sous-dural : 1 cas Hématome cérébral : 3 cas Dilatation ventriculaire : 2 cas Hémorragie méningée : 1 cas
IRM cérébrale :
Total : 5(29.4%) Thrombose du SLS : 1 cas AVC ischémique : 1 cas Ischémie-hémorragie : 2 cas Dilatation ventriculaire : 1 cas

- L'électroencéphalogramme a été fait chez un patient (5.8%) objectivait un tracé de souffrance.
- Le bilan de la thrombophilie a été fait chez cinq patients soit (29.4%) montrant une hyperhomocystéinémie dans deux cas et une protéine C basse dans un cas.

Tableau 16 : Différentes localisations des thromboses

Localisation	Nombre	Pourcentage(%)	Etiologie
Cérébrale	12	70.6	-DHA hypernatrémique -Méningite -Souffrance -Déficit en FVII -Cardiopathie de shunt -Spontanée
Aortique	2	11.7	-Cardiomyopathie dilatée -DHA hypernatrémique
Porte	1	5.8	-Méningite bactérienne à streptocoque A.
périphérique	3	17.4	-Iatrogène -Hypoperfusion périphérique -Insuffisance cardiaque

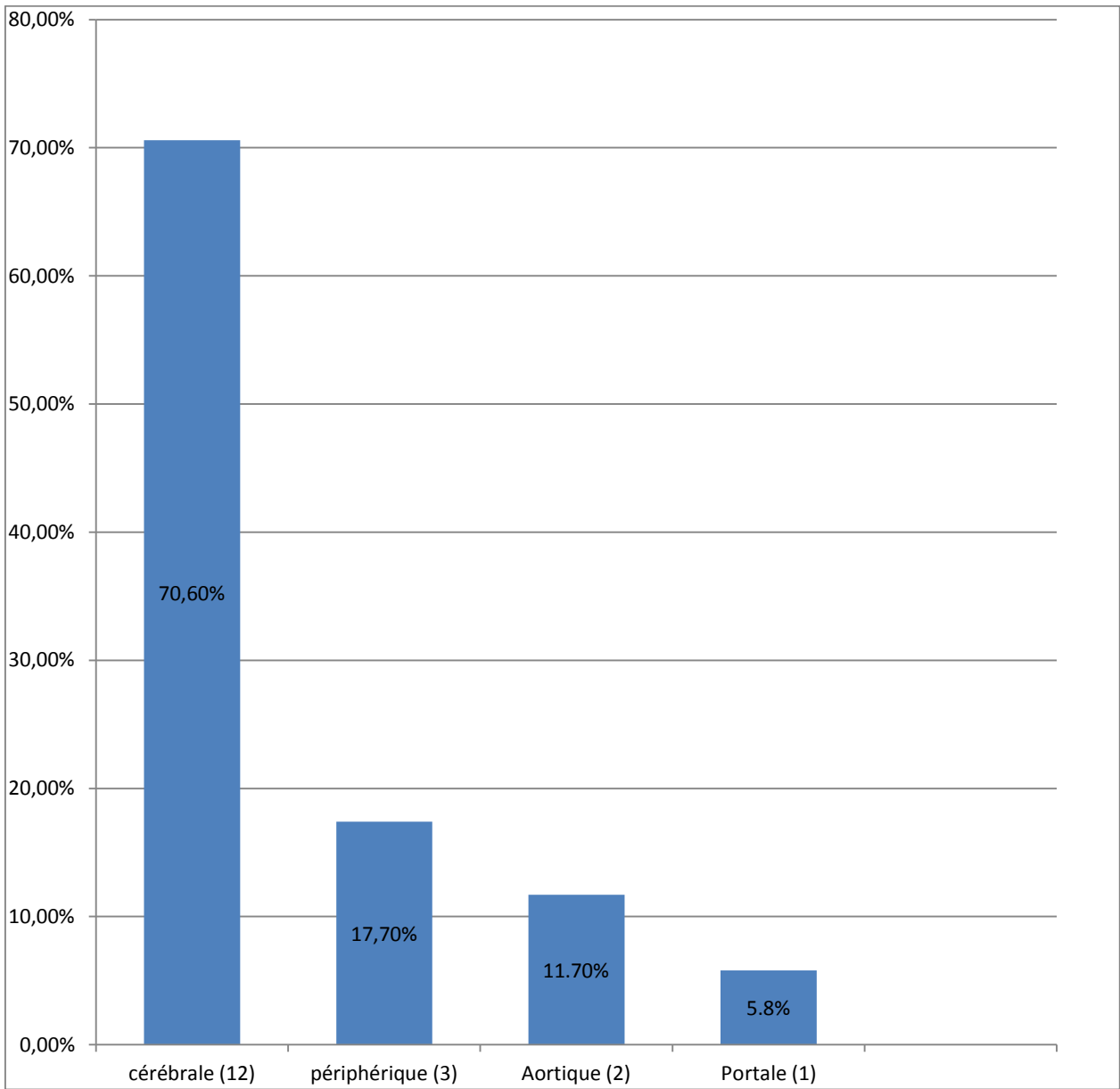


Figure 31 : Différentes localisations des thromboses

G. Etiologies :

On a classé les patients en deux catégories selon l'âge et l'étiologie prédominante :

- Dans la première catégorie (< 1 semaine), les étiologies étaient variables : Déshydratation hypernatrémie, souffrance néonatale, hypoperfusion et un cas de thrombose spontanée.
- Dans la deuxième catégorie (> 1 semaine), les étiologies étaient représentées par la déshydratation hypernatrémique, la méningite, les cardiopathies congénitales et l'étiologie iatrogène (Figure 32 et 33).

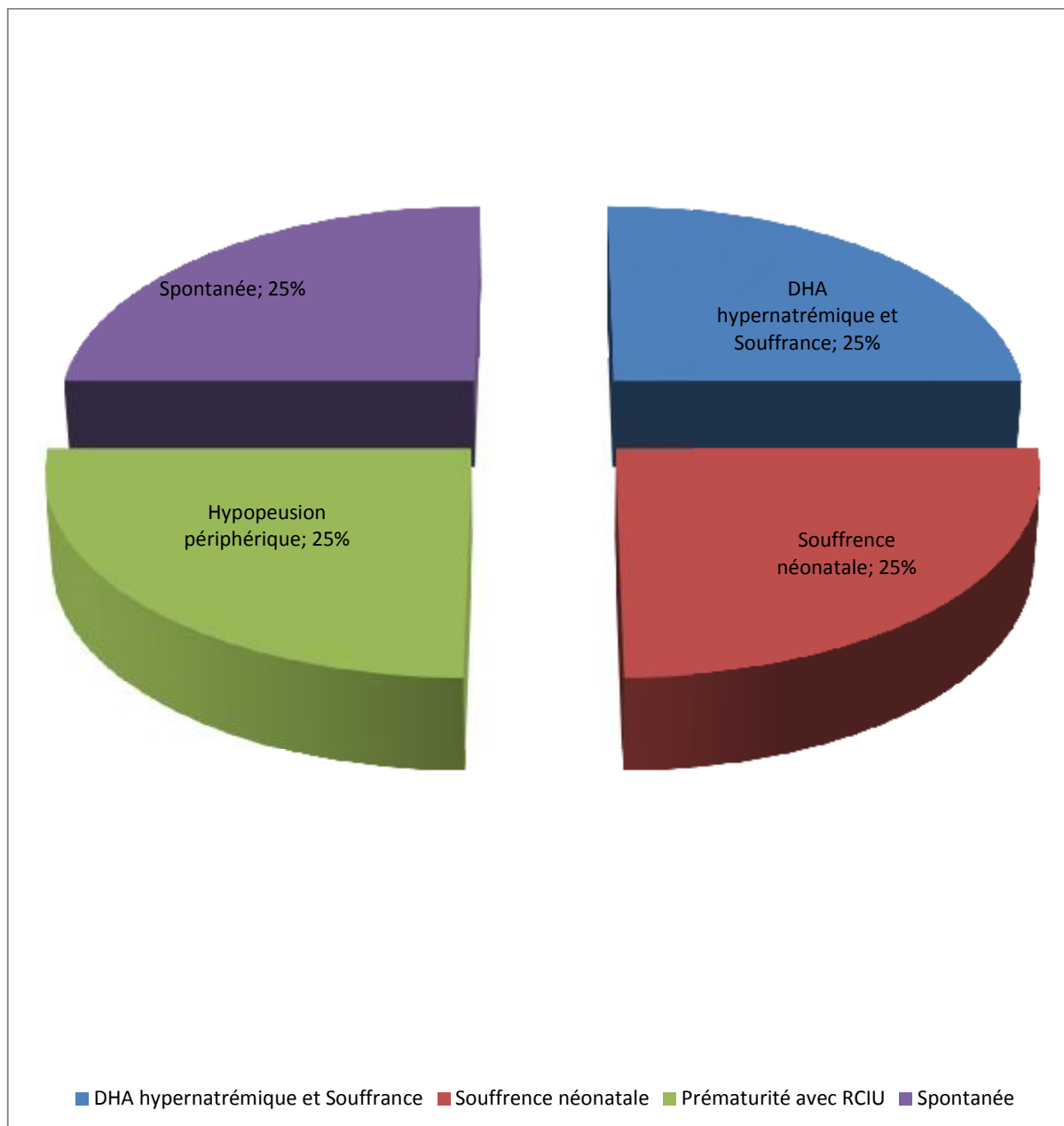


Figure 32 : Etiologies des thromboseschez les nné< 1 semaine (n : 4)

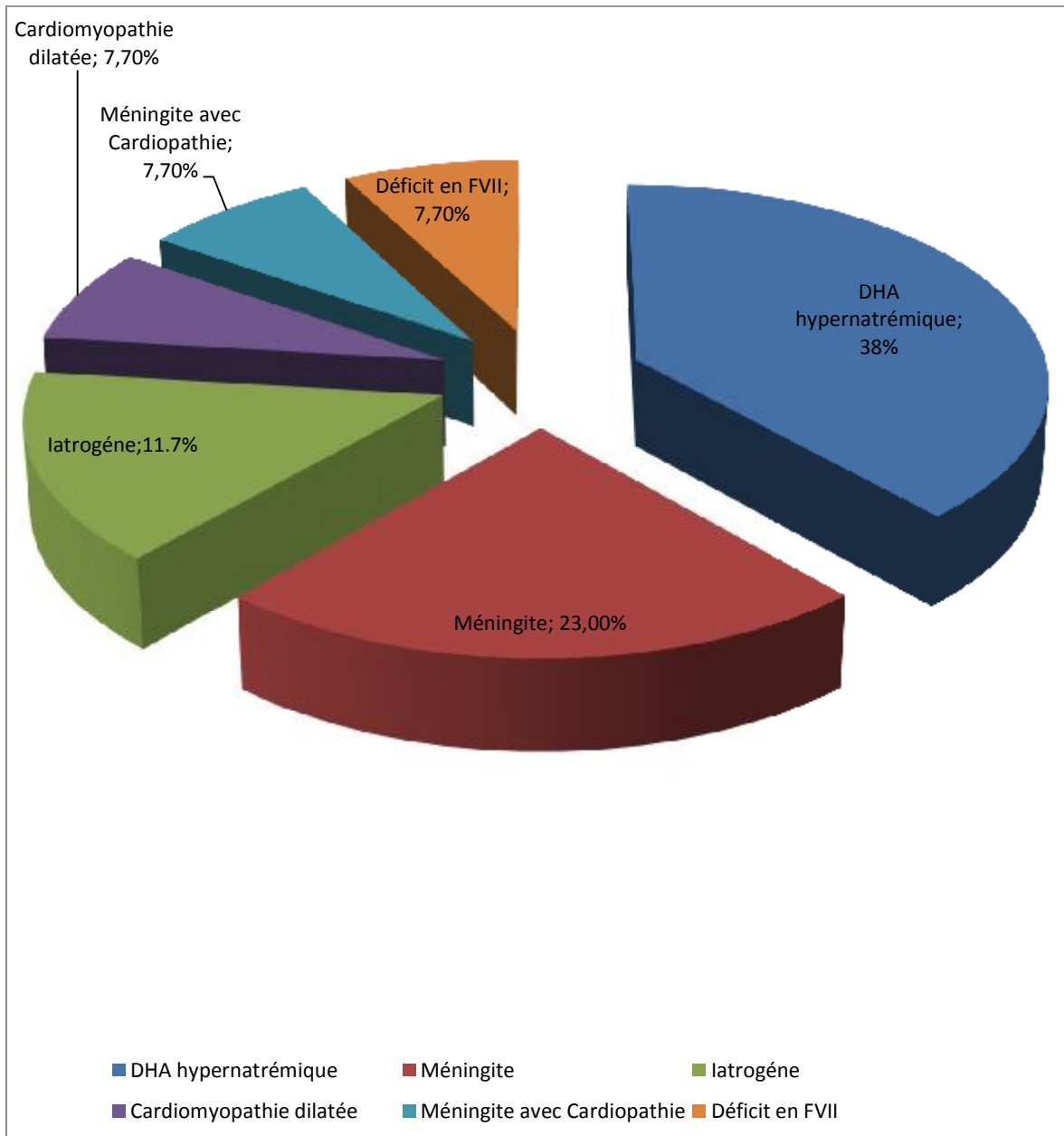


Figure 33 : Etiologies des thromboseschez les nné> 1 semaine (n : 13)

H. Traitement : (Figure 34)

La prise en charge de nos patients comportait :

- ✓ Les soins de soutien (SS), Antibiothérapie et traitement antiviral
- ✓ Un traitement anticonvulsivant
- ✓ Un traitement étiologique : La réhydratation
- ✓ Un traitement spécifique ; Anticoagulation
- ✓ Un traitement chirurgical

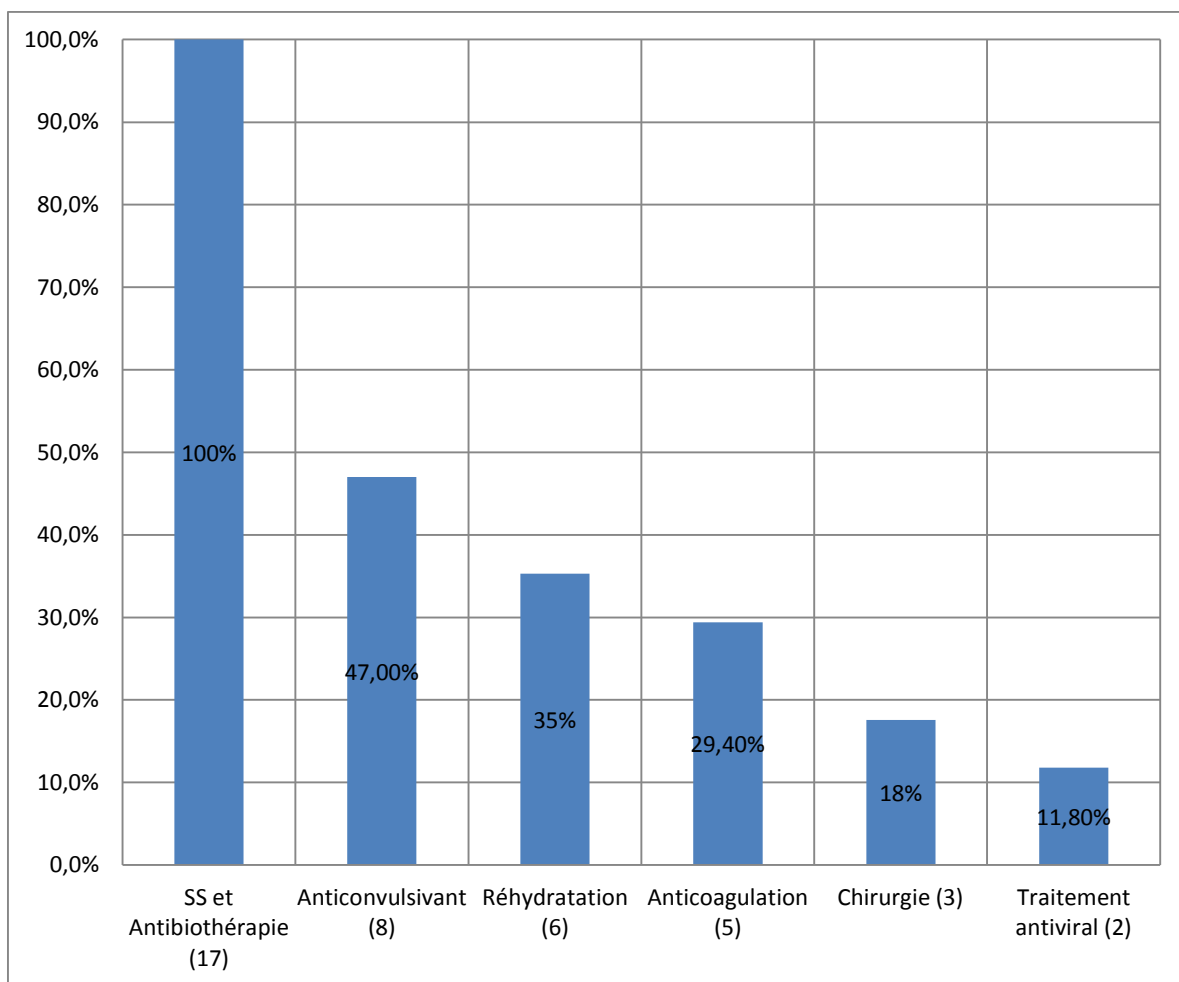


Figure 34 : Les différentes modalités thérapeutiques dans notre série

I-Evolution :

- L'évolution à court terme était favorable dans 12 cas soit (58.82%). On a déploré 5 décès soit (29.4%) (Figure35).

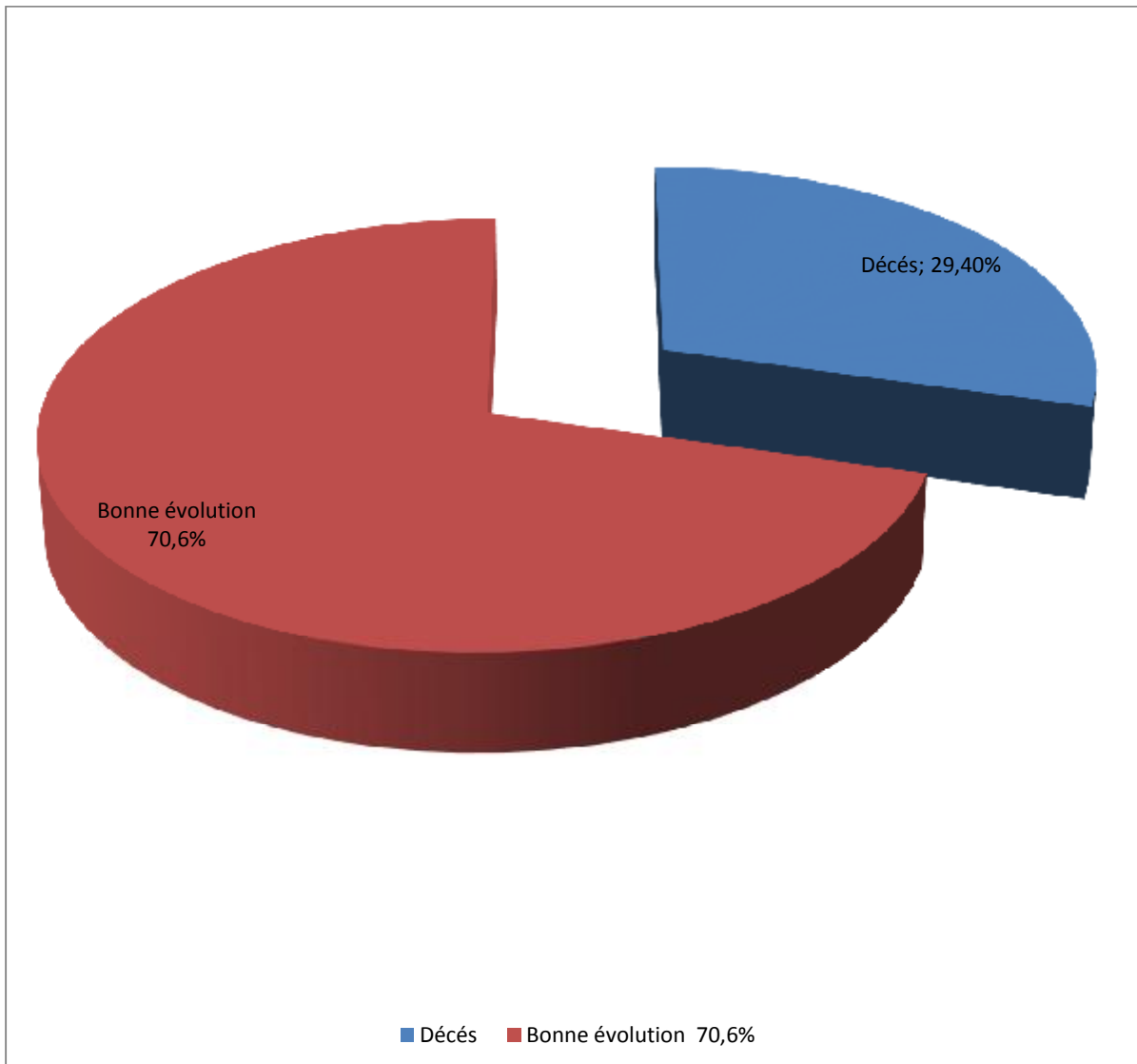


Figure 35 : Evolution au cours de l'hospitalisation

- A long terme :

Tableau 17: Evolution à long terme avec un recul moyen de 8 mois (3 à 24 mois)

	Nombre	Pourcentage (%)
Retard psychomoteur	5/12	41.6
Epilepsie	2/12	11.7
Perdus de vue	3/12	25

Pour les 12 enfants survivants, on a noté après un recul moyen de 8 mois (3 à 24 mois) :

- 6 cas de retard psychomoteur dont deux sont des trisomies 21 et 2 autres ont une épilepsie jugulée sous traitement.
- 3 malades avec un recul insuffisant, moins de 3 mois.
- 3 enfants ont été perdus de vue

III. DISCUSSION

A.Epidémiologie

1. Incidence

Les thromboses vasculaires néonatales, bien que rares, sont beaucoup plus fréquentes que chez le nourrisson et le grand enfant. Leur incidence est variable et ne peut être déterminée avec exactitude [1].

Elle varie, d'une part, en fonction du type de thrombose (artérielle ou veineuse) et de sa localisation et d'autre part, des modalités du diagnostic utilisées dans les différents centres de néonatalogie, de type d'incidence étudié (hospitalière ou par rapport au total des naissances) et des critères d'inclusion.

Dans l'étude canadienne de Schmidt et Andrew [40] (excluant les AVC), L'incidence des thromboses vasculaires était de 2.4/1000 admission, alors que Dans l'étude prospective allemande de Nowak-Göttl et al (n'excluant pas les AVC) [41], L'incidence des thromboses était de 5 pour 100 000 naissances (Tableau 18).

Tableau 18 : Comparaison de l'incidence des thromboses.

<u>Etude</u>	<u>Incidence</u>
Schmidt et Andrew 1995 (Canada) [40]	2.4/1000 admission
Nowak-Göttl et al 1997 (Allemand) [41]	5/100.000 naissances
Notre série	3.72/1000 admission

Tableau 19 : Principales études évaluant les AVC ischémiques chez le nné

Auteurs	Période d'étude	Pays	Etude	Définition des cas	Incidence (n/100 000 naissances vivantes)	Remarques
Benders et al. (2007) [42]	1990-2005	Pays-Bas	Etude pro.	-<28 jours de vie -27 à 37 SA	670/100000	Inclusion dans un centre Hospitalier tertiaire
Lee et al. (2005) [43]	1997-2003	Etats-Unis	Etude rétro.	-Terme >36 SA -Période néonatale	20/100 000	
Schulzke et al. (2005) [44]	1997-2002	Suisse	Etude rétro.	- Période néonatale	43/100 000	
Wu et al. (2004) [45]	1991-1998	Etats-Unis	Etude rétro.	-<28 jours de vie -Terme >36 SA	17/100 000	Inclusion uniquement des enfants Présentant un trouble moteur
Lynch et al. (2002) [46]	1980-1998	Etats-Unis	Etude rétro.	-<28 jours de vie -Terme > 28 SA	17,8/100000	0
Govaert et al. (2000) [47]	1988-1997	Pays-Bas	Etude rétro.	-Période néonatale	35/100 000	Diagnostic par écho-doppler
Estan et Hope (1997) [48]	1987-1993	Angleterre	Etude rétro.	-Période néonatale -Terme > 31 SA	25/100 000	Inclusion uniquement des nouveau-nés ayant présenté une crise comitiale

Etude pro. : Etude prospective ; Etude rétro. : Etude rétrospective ; SA : Semaine

d'aménorrhée.

Dans notre étude l'incidence des thromboses cérébrales est estimée à 2.6/1000 admission. Cependant, il est difficile d'estimer l'incidence par rapport au nombre des naissances vivantes du fait que nos patients proviennent de plusieurs centres périphériques.

Dans l'étude de Schmidt et Andrew [40], la localisation était veineuse dans (61,8 %) dont 22% veineuse rénale et 40% d'autres localisations veineuses. L'atteinte était artérielle dans 34% et mixte dans 4,1%. Les sites artériels étaient l'aorte dans 36 % des cas et les artères ilio fémorales dans la moitié des cas. Les autres sites étaient les artères pulmonaires et rénales.

Dans l'étude de Nowak-Gottl et al (n'excluant pas les AVC) [41], la thrombose était artérielle dans 24% des cas avec localisation iliofémorale dans 8/19 (40 %) des cas, artérielle cérébrale dans 7 cas (36 %), et aortique dans 2 cas (10 %). L'atteinte veineuse était essentiellement rénale : 44% de l'ensemble des thromboses vasculaires. (Tableau 20).

Tableau 20 : Localisations (artérielle/veineuse) des thromboses selon les études.

Référence	Thrombose des veines rénales	Autres thromboses veineuses	Thrombose artérielle	Localisation mixte	Totale
Schmidt Andrew (canada) [40]	21 (22%)	39 (40%)	33 (34%)	4 (4%)	97 (100%)
Nowak-Gottl (Allemagne) [41]	35 (44%)	25 (32%)	19 (24%)	0 (0%)	79 (100%)
Gregor [49]	0	14(45%)	17(55%)	0%	31(100%)
F. Magnetti [50]	8 (50%)		8(50%)	0	16 (100%)
Notre série	0 (0%)	52.9%	41.1%	5.8%	17(100%)

Contrairement aux études, où les thromboses des veines rénales et les thromboses des gros troncs veineux profonds, étaient les plus fréquentes. Dans notre contexte les thromboses cérébrales étaient les plus fréquentes. Aucune localisation rénale n'a été diagnostiquée ce qui suppose un échappement diagnostique et une attention particulière doit être apportée dans un tel contexte aux signes cliniques et échographiques.

2. Age

Tableau 21 : Age moyen de diagnostic

Référence	Age moyen de diagnostic (jour)
Nowak–Gottl [41]	12
Gregor [49]	2
C. Michota et al. [51].	2
D Kenny et al. [52].	7
R. Mark et al. [53].	13
Niyi Ade–Ajayia et al.[54].	1
S. Nouri et al. [55].	11
Schmidt et Andrew [40].	2
Bokenkamp A et al. [56].	8
Chabrier S. et al. [57].	7
Notre série	22

Dans notre série l'âge moyen de diagnostic était relativement tardif par rapport aux autres séries. Ceci peut être expliqué par un retard de consultation ou le transfert tardif, des malades, dans notre service après une hospitalisation antérieure.

3. Sexe

Une prédominance masculine a été notée dans plusieurs études prospectives et des études de cohortes rétrospectives [36,40, 41, 58]. Cette prédominance a été notée aussi dans notre série avec un nombre de garçons deux fois plus que les filles (Tableau 22).

Tableau 22 : Distribution selon le sexe

Référence	Sexe (%)	
	M	F
Gregor[49]	54.8	45.2
S. Nouri. [55].	25	75
D. Kenny. [52].	75	25
Niyi Ade-Ajayia.[54].	90	10
Bokenkamp A. [56].	53.8	46.2
C. Michot. [51].	77.7	22.3
Chabrier S.[57].	62	38
Notre série	70.5	29.5

Ces résultats concordent avec les données de notre série.

4. Poids :

Tableau 23 : Le poids des patients dans les différentes séries

Référence	Poids ≤ 2500	Poids > 2500	Poids moyen (Intervalle) en g
S. Nouri [55].	0	100%	3575 (3200–4000)
R. Mark [53].	33.3	67.6	2733 (1100–4300)
NiyiAde [54].	50	50	2650 (800–4600)
Michael s [59].	33.3	67.6	3098 (600–4900)
C. Michot. [51].	–	–	3520 (1900–3870)
Chabrier S. [57].	–	–	3410 (1870–4630)
Notre série	71.4%	28.6%	2287 (1200–3850)

Le poids de naissance dans notre série est diminué par rapport à celui rapporté dans les autres séries.

B. Diagnostic

1. Presentation clinique

a. Les thromboses cérébrales

La presentation clinique d'une thrombose cérébrale est très variable et dépend en partie du moment de survenue de l'accident [60]. Un spectre de signes neurologiques a été décrit. La thrombose veineuse précoce peut se présenter sous forme d'une détresse fœtale, une asphyxie, un trouble du tonus et de réactivité, tandis que la présentation tardive est le plus souvent associée à des symptômes neurologiques comme des convulsions, une léthargie, une apnée et une mauvaise prise alimentaire. [61,62].

Les convulsions sont observées dans 70% des cas dans certaines séries [63]. Dans la cohorte française, 91% ont eu des crises convulsives [57]. Les déficits neurologiques sont observés dans 15 à 69% des cas [63,57]. Dans notre série, chez les patients ayant une thrombose cérébrale, les convulsions ont été objectivées dans 41% des cas.

La déshydratation a été associée dans 25% des cas dans la littérature [63]. Dans notre série 50 % des malades étaient déshydratés.

L'hypernatrémie a été fréquemment décrite comme une condition associée à des observations de thromboses néonatales [55,64, 65, 66,67]. Le mécanisme physiologique réside dans l'hyper osmolarité associée. Dans notre série une hypernatrémie a été associée à une thrombose dans 41% des cas dont la localisation était cérébrale dans 71%.

Une asphyxie ou un syndrome de détresse respiratoire sont souvent associés à une thrombose cérébrale en particulier, la thrombose des sinus veineux. Dans une population de 131 bébés gravement asphyxiés, trois bébés avaient une thrombose veineuse sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [62]. Cela suggère que dans

une population de bébés apparemment asphyxiés, environ 2% d'entre eux risquent d'avoir des lésions thrombotiques veineuse aiguës (Tableau 24) [68].

L'hémorragie est fréquemment associée dans les thromboses cérébrales. Elle a été évaluée à 50% dans la littérature [69]. Dans notre série les manifestations hémorragiques étaient associées aux thromboses cérébrales dans 33.3% des cas et 16% des thromboses des sinus veineux. Ce qui suggérait de réaliser une IRM et une angiographie en cas d'hémorragie cérébrale non expliquée afin de rechercher une thrombose des sinus veineux cérébraux.

Tableau 24 : Anomalies cliniques associées à la thrombose cérébrale

Référence	Convulsion	Déficit neurologique	DHA	Asphyxie
Maureen [63]	70 %	15-25 %	25 %	24%
ChabrierS [57]	91%	69 %	0	7 %
Florieke J [70]	55.8%	0	0	17%
Karima [71]	57%	0	26	19%
Hyun Ju [72]	30.7	0	0	23%
NIEK E VAN [73]	83%	0	0	38%
Notre série	50 %	0 %	50%	41 %

Les anomalies cliniques liées aux thromboses cérébrales dans notre série, étaient dominées par la déshydratation comparativement aux autres séries.

b. Thromboses extra cérébrales

➤ Thromboses veineuses :

Les signes cliniques d'une thrombose veineuse sont également variables selon le siège de la thrombose.

- Les thromboses des veines rénales sont, généralement, une présentation clinique assez précoce et est désormais posé dans les 2 premiers jours de vie [58,74]. La triade clinique classique faite d'hématurie dans (56,2%), une masse abdominale dans (45,4%) et la thrombocytopénie dans (47,5%) [74]. Les autres caractéristiques cliniques comprennent une protéinurie et une insuffisance rénale.

Michot et al. [51] avaient rapporté 9 cas de thromboses rénales. Dans 7 cas sur 9, le diagnostic avait été suspecté sur la présence d'au moins un des signes cliniques ou biologiques évocateurs de thrombose néonatale des veines rénales (TNVR), à savoir une hématurie, une masse abdominale, une oligurie, une hypertension artérielle ou une thrombopénie. Il existait une insuffisance rénale au moment du diagnostic chez 4 patients dont 2 présentaient une thrombose bilatérale.

- Les thromboses veineuses profondes des membres se présentent à la phase aigüe par un gonflement, une décoloration du membre concerné, gonflement du visage et de la tête avec un syndrome cave supérieure [75] et l'obstruction d'un cathéter.

La fréquence des complications mortelles comme les accidents cérébrovasculaires et embolie pulmonaire [40;41] sont inconnus, et sont probablement sous-estimé en raison de la fréquence des maladies respiratoires primaires coexistantes et les maladies du système nerveux centrale dans la population néonatale.

La confirmation du diagnostic de l'embolie pulmonaire est particulièrement extrêmement difficile, en raison de l'incapacité d'effectuer des analyses de ventilation/perfusion et les modifications fréquentes de l'aspect radiologique de la maladie pulmonaire sous-jacente.

Le risque d'accident embolique comme une complication de thrombose veineuse est susceptible d'être plus élevée que celle observée dans la population adulte en raison de la persistance de la circulation néonatale, avec shunt droit-gauche intracardiaque [76].

- L'hypertension portale est le plus souvent observée dans les thromboses portes [77] mais, peut se manifester plusieurs années plus tard car ces thromboses sont généralement asymptomatiques.

L'atrophie du lobe gauche et l'hypertension portale ont été diagnostiqués chez 22,6 % (30 sur 133) et 4,5% (6/133), respectivement, dans une vaste étude de cohorte rétrospective [78]. Contrairement aux adultes, la fonction hépatique est généralement conservée. Cependant une anomalie du bilan hépatique est observée dans 13% des cas. Une thrombocytopénie est observée dans 19.5% des cas mais, non spécifique. Des conditions associées, en particulier la septicémie, peuvent être responsables d'un phénomène de consommation plaquettaire. Des signes neurologiques à type de crises convulsives, des troubles du tonus sont aussi rapportés, en rapport avec un infarctus cérébral secondaire à un embole d'origine portal [79,80].

Ce tableau clinique est proche de celui observé chez notre patient ayant une thrombose portale chez qui une hypotrophie du segment gauche avec hypertrophie du segment droit était notée à l'Angio-TDM. Des signes neurologiques à type de crises convulsives des troubles du tonus avec un bombement de la fontanelle antérieure ont été objectivés. Cependant, il est important de noter que ces signes peuvent être en rapport avec la méningite bactérienne diagnostiquée chez lui.

➤ Thromboses artérielles

La symptomatologie clinique diffère selon le siège, l'étendue de la thrombose et l'efficacité de la circulation de suppléance. L'ischémie d'un membre qui devient froid, pâle, cyanosé avec des pouls abolis est le signe le plus fréquent [40, 81,82,83]. Lorsque la circulation de suppléance est efficace, le tableau clinique se résume à une insuffisance rénale avec HTA [84,85] ou à une insuffisance cardiaque congestive [81,82] faisant retarder le diagnostic.

Une classification des thromboses aortiques a été proposée par Vailas et al. [85] puis par Colbrun et al. [86] :

- Les thromboses mineures caractérisées par des pouls diminués avec une HTA.
- Les thromboses modérées avec des signes d'ischémie évidents.
- Les thromboses majeures caractérisées par une ischémie sévère des membres et/ou atteinte viscérale et/ou insuffisance rénale.

L'atteinte des artères rénales est également à connaître car outre une éventuelle insuffisance rénale associée, le seul point d'appel peut être une hypertension artérielle, les reins étant de taille inférieure ou égale à la normale, contrairement à la thrombose des veines rénales où les reins seront augmentés de taille.

Les thromboses de la crosse de l'aorte sont plus rares que celles de l'aorte abdominale. Elles font souvent évoquer cliniquement une coarctation aortique mais l'échographie cardiaque élimine facilement cette hypothèse. Pour les thromboses du carrefour aorto-iliaque, les signes cliniques peuvent être évidents comme un tableau d'ischémie aiguë du membre inférieur. Une tension artérielle élevée aux membres supérieurs, contrastant avec une tension artérielle basse ou imprenable aux membres inférieurs, doit également orienter le diagnostic (Tableau 25) [55].

Tableau 25 : Principaux signes cliniques associés à la thrombose artérielle

Série	HTA	Abolition des pouls	Ischémie périphérique	Hématurie	IR	Hypernatrémie	IC	HTAP
Chmidt [40]	17/28 25%	22/28 78.5	17/28 (60.7%)	NR	NR	NR	NR	NR
S. Nouri [55]	2/4 (50%)	3/4 (75%)	2/4 (50%)	1/4 (25%)	3/4 (57%)	3/4 (75%)	1/4 (25%)	0
R. Mark [53]	4/12 (33.3%)	-	-	11/12 (91.6%)	10/12 (83.3%)	-	-	2/12 (16.6%)
D.Keny [52]	-	3/4 (75%)	2/4 (50%)	0	0	0	1/4 (25%)	2/4 (50%)
Notre série	1/5 (20%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	0	2/5 (40%)	4/5 (80%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)

IC : Insuffisance cardiaque ; IR : Insuffisance rénale ; HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ;
HTA : Hypertension artérielle ; NR : Non rapporté.

2. Diagnostic radiologique

Le choix et la sensibilité des examens radiologiques dans le diagnostic des thromboses dépendent du siège, de l'ancienneté, et la taille de la thrombose.

L'échographie est l'examen de première intention, facile à réaliser. Cependant, la reproductibilité est dépendante du siège de la thrombose et de l'opérateur. La sensibilité dans le diagnostic des thromboses cérébrales a été évaluée à 83% dans une étude canadienne [87]. Alors que dans une autre étude hollandaise, cette sensibilité a été évaluée à 37 % [70]. Dans notre série cette sensibilité a été estimée à 33.3%.

Les autres localisations profondes sont plus sensibles au diagnostic échographique (100% des localisations aortiques, portales, et artérielles profondes et périphériques ont été objectivées à l'échographie) (Tableau 26).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et à défaut la TDM cérébrale avec injection sont les techniques de choix pour le diagnostic de thrombophlébite cérébrale et pour les diagnostics différentiels. Selon certains auteurs, la sensibilité de la TDM cérébrale injectée serait de 84 % [88]. Cependant dans une étude canadienne de 160 enfants, parmi 104 patients bénéficiant d'une TDM et une IRM cérébrales, une thrombose n'a pas été détectée par la TDM dans 16% des cas [87].

L'angiographie ou l'AngioIRM sont surtout utilisés en cas de localisation cérébrale (13 à 14%) [40,41].

La TDM a diagnostiqué une thrombose dans 41% des cas dans notre série et l'IRM dans 11.8% des cas.

Tableau 26 : Apport de l'échographie dans le diagnostic de thromboses vasculaires extra cérébrales

Référence	Diagnostic par	
	Echographie	Angiographie
Chmidt [40]	100	0 %
Novak-Gault [41]	87%	13%
Maitreyee [89]	85%	5%
R. Mark [53]	100%	0%
Michael S [59]	96.5%	4.5%
Niyi Ade [54]	100	20
Notre série	100	5.8%

L'apport global de l'échographie, dans notre série, est similaire à celui observé dans les autres séries.

C. Etiologies et facteurs de risque

1. Facteurs de risque acquis

a. Facteurs de risque iatrogènes :

Le facteur de risque le plus important pour le développement de la thrombose vasculaire néonatale dans les deux études (allemande et canadienne) [40,41], quelque soit artérielle ou veineuse était la présence d'un cathéter à demeure. L'importance de cathéters dans l'étiologie de la thrombose néonatale est un thème récurrent dans toutes les études de ce groupe d'âge [90].

En raison de sa taille et l'accessibilité facile, l'artère ombilicale est une voie couramment utilisée et l'incidence de la thrombose cliniquement patente à ce site a été estimée à 1% [91]. Il est clair, cependant, que l'incidence de la thrombose silencieuse associée aux cathéters est beaucoup plus élevée [90].

Dans une étude récente de cathéters veineux ombilicaux (CVO), la formation du thrombus a été documentée par phlébographie dans 14/48 (29.16%) des cas, dont aucun n'était cliniquement suspecté [92].

Dans l'étude canadienne, à l'exception de TVR, presque toutes les thromboses veineuses symptomatiques étaient secondaires à des cathéters [93]. La fréquence réelle des thromboses liées aux cathéters est difficile à déterminer. Selon les études cliniques cette incidence est estimée à 13% [94], tandis que les études d'autopsie estiment que 20–65 % des enfants qui meurent avec un CVO avaient une thrombose évidente [42, 92, 94, 95].

Des études basées sur des signes cliniques liés aux thromboses sur cathéter, estiment la fréquence des thromboses liés aux cathéters entre 1 et 3%, alors que 32 études basées sur l'échographie ont montré une incidence de 14 à 35%. Ceci augmente encore à 64% dans les études basées sur les résultats sagittographiques (Tableau 27) [42].

Les événements spontanés, non-liés au cathéter, sont rares dans la période néonatale. Il s'agit le plus souvent des thromboses de la veine rénale [90] mais, d'autres cas des thromboses artérielles non liés aux cathéters ont été aussi rapportés [55].

Tableau 27 : Fréquence des Thromboses vasculaires liées aux cathéters

Référence	Thrombose sur cathéter(%)
Tyson JE [96]	59
Schmidt B [97]	65
Roy M, [98]	30
Olinsky A [99]	25
Wesstrom G [100]	17
Shah PS [101]	18
Thornburg [102]	14
Notre série	5.8

Contrairement à la plupart des études, où le cathéter est considéré le facteur de risque de thrombose vasculaire, dans notre série un seul patient avait une thrombose symptomatique en rapport avec un cathéter. Ce qui peut suggérer beaucoup d'insuffisances diagnostiques dans la population des malades bénéficiant d'un CVO.

Outre l'utilisation des cathéters, La diffusion extravasculaire accidentelle d'une solution issue d'une perfusion intraveineuse périphérique dans les tissus sous-cutanés peut également entraîner des dommages cutanés non négligeables. Du fait de la fragilité vasculaire des nourrissons, et encore plus les prématurés, cette fuite extravasculaire se produira plus facilement.

La toxicité propre des produits et leur osmolarité participent à la constitution des lésions. En effet, les produits utilisés dans les perfusions peuvent favoriser la cytotoxicité tissulaire par leur nature [1103].

L'incidence des diffusions de perfusions intraveineuses chez les enfants perfusés est estimée entre 5 et 11 % [104,105]. Le taux de nécrose cutanée induite par les perfusions intraveineuses est évalué à 38 % par Wilkins et Emmerson [106] et 0,24 % par Brown et al. [104] et Haris et al. [105].

Dans notre contexte deux patients (11.8%) avaient présenté une ischémie du membre secondaire à une diffusion extra vasculaire des solutés de perfusion dont un cas d'incrimination de la dopamine.

b. Autres facteurs de risque acquis :

Les principaux autres facteurs de risques acquis de thrombose vasculaire du nouveau-né après les causes iatrogènes sont l'asphyxie périnatale (APN), le sepsis et la DHA [40, 41,85] au cours desquels, la balance de régulation endothéliale penche lourdement vers un état procoagulant [55].

Les études ont montré que même des degrés légers d'hypoxie et le syndrome de détresse respiratoire peuvent affecter le niveau de la coagulation et les facteurs anticoagulation tels que l'antithrombin III (ATIII) [107,108].

Dans l'étude de Vailas et al. [85] 80 % des 20 cas de thromboses aortiques avait une APN. Les taux d'APN et de septicémie étaient respectivement de 25 % et 22 % dans la série de Nowak Gottl et al. [41]. Dans celle de Schmidt et Andrew [40], 21 % des thromboses étaient en rapport avec une septicémie. Une association entre l'infection et les thromboses vasculaires du nouveau-né a été rapportée par plusieurs séries dans la littérature [55, 51, 71, 89,109].

Dans notre contexte une asphyxie périnatale et une infection sévère étaient notées, respectivement, dans 41 et 23.5% des cas.

La déshydratation est un autre facteur de risque, responsable d'une hyperviscosité sanguine prédisposant à des complications thromboemboliques. Dans

une étude de la thrombose veineuse cérébrale, La déshydratation était rapportée chez 26% des patients [51].

La déshydratation hypernatrémique est une forme particulièrement grave. Des études et plusieurs séries des cas ont montré une association entre l'Hypernatrémie et la survenue des thromboses chez le nouveau-né [55, 64, 65, 66,67].

Dans une revue de la littérature actuelle sur la déshydratation hypernatrémique chez les enfants allaités, van Amerongen et al montrait que les thromboses cérébrales et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sont les complications les plus fréquentes [67].

Dans notre série une forte association entre la déshydratation en particulier, la déshydratation hypernatrémique et la thrombose vasculaire était marquée. 41% des cas présentaient une déshydratation modérée à sévère avec hypernatrémie.

c. Facteurs de risque materno-foetal :

Les complications gestationnelles peuvent jouer un rôle dans certains cas de thromboses néonatales, en particulier chez les nouveau-nés ayant une présentation clinique la première semaine de vie [71].

Une forte association a été rapportée entre la pré-éclampsie et les troubles thrombotiques [110].

Dans une étude des thromboses veineuses cérébrales, 26 % (10 mères) avaient une pré-éclampsie ou une hypertension [71]. Dans l'étude de Wu et al [111], 10% des mères ont eu une hypertension.

Les mères diabétiques semblent être à risque accru d'infarctus placentaire. Les données décrivant la corrélation entre le diabète gestationnel et le développement de thromboses sont limitées. Un diabète gestationnel ou de diabète chronique est observé dans 26% des thromboses veineuses cérébrales (Tableau 28) [71].

Dans la cohorte décrite par deVeber et al [112], le diabète gestationnel a été signalé chez les mères dans seulement 2 (3%) des 69 nouveau-nés avec thrombose.

Dans notre série un seul cas d'hypertension artérielle, antérieure à la grossesse, était présent. Par contre aucun cas de diabète gestationnel ou de pré-éclampsie n'ont été observés.

Les anomalies cardiaques fœtales sont aussi associées à une fréquence élevée des thromboses vasculaires [53,71, 89]. Les cardiopathies congénitales sont observées dans 26% des cas [71] et le canal artériel persistant dans 7 à 75% des cas selon les séries [53,71].

Un seul cas (5.8%) de cardiomyopathie dilatée a été observé dans notre série et deux cas (11.8%) ont eu un canal artériel persistant.

Tableau 28 : Principaux facteur de risques associés aux cathéters

Référence	Infect.	DHA	Hyper Na+.	APN	Cathé.	Préma.	Diab.m	HTA et Gross.	César.
Chmidt B [40]	84.8%	1%	NR	0	67.6%	0	0	0	0
Nowak-Gottl [41]	14%	7.6%	NR	16.5%	31.6%	43%	2.5%	0	0
Gregor [49]	14%	0	NR	8%	27%	0	4%	0	0
Maitreyee [89]	26.6%	NR	NR	7.14	25%	35.7%	NR	NR	NR
Karima [71]	17%	26%	NR	-	-	14%	26%	26%	-
C. Michot [51]	44%	22%	NR	33%	0%	22%	22%	22%	44%
Kuhle [58]	5.5%	0	NR	8.3%	17%	52.7%	13.8%	0	0
Brun [113]	7.7	39 %	NR	51%	0	0	7.7%	0	0
Niyi Ade. [54].	NR	NR	NR	NR	60%	60%	30%	0	70%
Chabrier S [114]	19%	0%	NR	33%	0%	-	7%	4%	40%
Notre série	23.5%	41%	41%	41%	11.8%	29.4%	0	0	0

Infect : Infection ; DHA : Déshydratation ; APN : Asphyxie périnatale ; Cathé. : Cathéter ; Préma : Prématuré ; Diab.m : Diabète maternel ; César. : Césarienne ; Hyper Na+ : Hypernatrémie ; NR : Non rapporté.

Les résultats observés dans notre série concordent avec ceux retrouvés dans certaines séries de la littérature.

2 Thrombophilie constitutionnelle

a. Déficit en inhibiteurs de la coagulation :

L'implication des anomalies des protéines de la coagulation a surtout été étudiée sur une population hétérogène d'enfants de différents âges dans la genèse des thromboses veineuses [85]. L'implication dans les thromboses artérielles paraît plus rare. La plupart des cas de thromboses artérielles néonatales en relation avec un déficit héréditaire de protéines de la coagulation sont sporadiques [115].

Dans une étude récente sur 171 nouveau-nés et des enfants [116], les chercheurs ont constaté que la fréquence globale des conditions thrombotiques héréditaires était d'environ 13 % chez des nouveau-nés et des enfants. La prévalence n'était pas considérablement différente de la population générale, et par conséquent, les auteurs ont conclu que les facteurs de risque thrombotiques héréditaires ne sont pas susceptibles de contribuer de manière significative à la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) chez les nouveau-nés.

Une autre étude faite par Manco – Johnson et al, aussi n'a pas trouvé une association entre la thrombophilie et la thrombose survenant sur cathéter chez les nouveau-nés [117,118]. Cependant, dans une méta-analyse récente, on a montré que la mutation du FVL et du gène de la prothrombine augmentent le risque de thrombose de 2 à 3 fois. Néanmoins, une telle augmentation du risque peut ne pas être considérée dans un contexte où le cathéter veineux augmenterait le risque de thrombose dans une mesure beaucoup plus large.

Les rapports des cas et les études cas témoins chez le nouveau-né [119,120] et les enfants plus âgés [121–124] ont montré une corrélation positive entre le déficit

en antithrombine III, protéine C, protéine S et la survenue d'un accident vasculaire cérébral [125–128].

Dans notre contexte, le bilan de la thrombophilie a été fait chez cinq patients (29.4%) montrant un déficit en protéine C dans un cas.

b. Homocystinurie et Mutation du gène 5,10-méthylènetétrahydrofolate reductase (MTHFR) :

L'homocystinurie classique, est une anomalie congénitale rare généralement due à une carence en cystathionine bêta-synthase, prédispose à la maladie cardiovasculaire et cérébrovasculaire. Une association entre l'hyperhomocystéinémie modérée et l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les enfants a été trouvé [129,130].

Six cas d'ischémie des membres ayant comme facteur de risque commun une mutation du gène MTHFR ont été rapportés [131, 132, 133, 134]. Alioglu et al. ont publié le cas d'un nouveau-né qui avait présenté dès sa naissance une ischémie du membre inférieur droit [133]. Le bilan de thrombophilie avait révélé un état hétérozygote pour la variante 677C>T du gène MTHFR associé à une légère hyperhomocystéinémie.

Khriesat et al. [184] ont rapporté l'observation d'un prématuré de 33 SA qui avait présenté à la naissance une ischémie artérielle de son membre supérieur droit. Le bilan étiologique avait confirmé la présence d'une double hétérozygotie : variante 677C>T de MTHFR et facteur V de Leiden. L'homocystéinémie était légèrement élevée.

Plus récemment, McKasson et Golomb [132] ont rapporté les observations de deux nouveau-nés qui avaient présenté dès leur naissance une ischémie touchant les membres supérieurs. L'étude génétique avait montré un état homozygote pour le polymorphisme 677C>T de la MTHFR dans les 2 cas. Cette anomalie était associée à

un polymorphisme 4G de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 chez l'un des deux enfants et une élévation de la lipoprotéine A chez l'autre.

A. Hakim et al. [131] Ont également rapporté les observations de deux nouveau-nés ayant une thrombose du membre supérieur droit chez qui le bilan de thrombophilie avait objectivé un état hétérozygote pour le polymorphisme 677C>T de la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) (Tableau 23).

Dans notre contexte, le dosage de l'homocysteine a été fait chez, cinq (29.4%) patients montrant une augmentation dans deux cas. La mutation MTHFR n'a pas été recherchée (Tableau 29).

c. Lipoprotéine (A)

La lipoprotéine(A) ou Lp(a) a été considérée comme un facteur de risque d'infarctus cérébral dans plusieurs études, y compris chez l'enfant, [36]. Une récente méta-analyse a confirmé ceci [135]. La Lp(a) était en effet >30 mg/dL chez 158 des 616 enfants ayant eu un infarctus cérébral artériel contre seulement 39 des 578 témoins (P<0,0001).

Si cette méta-analyse incluait à la fois les enfants et les nouveau-nés, les auteurs précisent qu'il n'y avait pas de différence entre ces diverses populations. Seules Trois études se sont intéressées spécifiquement à l'influence de la Lp(a) dans l'infarctus cérébral périnatal [136 ; 137 ; 138] trouvant un taux élevé chez 20,4 à 30,4 % des enfants. Ce facteur n'a pas été étudié dans notre série.

Tableau 29 : Anomalies du bilan de la thrombophilie liés à la survenue de thrombose

Référence	Déficit en PC	Déficit en PS	Déficit en ATIII	Mutation MTHFR	Mutation FVL	Mutation du gene FII	Hyper Homocyst .
Gregor [49]	-	-	3.2%	9.6%	3.2	3.2	Ne
C. MICHOT [51]	0/9	0/9	0/9	11%	30%	0/9	Ne
Maitreyee [89]	1 (7.14%)	1(7.14%)	0/14	0/14	2(14.3%)	0/14	Ne
D. Kenny [52]	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4	0/4	Ne
Karima [71]	0/25	0/25	0/24	8/19 (42%)	3/24 (13%)	0/16	Ne
Simchen [139]	9/47 (19%)	6/47 (13%)	0	9/47 (19%)	10/47 (21%)	3/47 (6%)	Ne
Gunther [119]	0	6/91 (6%)	0	15/91 (16%)	17/91 (19%)	4/91 (4%)	Ne
Kenet [140]	1/8 (12.5%)	0	0	1/8 (12.5%)	3/8 (37.5%)	1/8 (12.5%)	Ne
Wu [111]	0/15	0/15	0/15	1/7 (14.8%)	3/7 (42.8%)	Non fait	Ne
Pietro Battist [141]	4 (13%)	4 (13%)	Non fait	16 (68%)	2 (7%)	-	Ne
Pinto [142]	6 (43%)	3 (21%)	1 (7%)	50%	0	-	Ne
El-Karakasy [143]	11 (27.5%)	0	0	Non faite	11 (27.5%)	-	Ne
Notre série	1/5	0/5	0/5	Non faite	0/1	Non faite	2/5 (20%)

PC : Protéine C ; PS : Protéine S ; ATIII : Antithrombine ; MTHFR : 5,10-méthylènetétrahydrofolate reductase ; Ne : Non étudiée

Ces résultats montrent une fréquence élevée des mutations du facteur V et de la 5,10-méthyl tétrahydrofolate reductase par rapport aux autres anomalies.

La recherche de ces mutations n'a pas été faite dans notre série. Cependant chez deux patients le dosage de l'homocysteine montrait une augmentation marquée. Cette augmentation est généralement associée à la mutation de la MTHFR.

D. Prise en charge

La prise en charge des maladies thromboemboliques survenant à la période néonatale est controversée. La littérature se compose essentiellement de rapports de cas uniques et il est difficile de tirer des conclusions valables à partir de l'analyse de ces données [144].

Les modalités de traitement se répartissent en trois grandes catégories, soins de soutien, anticoagulation, et la thrombolyse [40,41].

À l'heure actuelle, les décisions de prise en charge sont encore très individualisées, nécessitant une analyse attentive à la fois des bénéfices potentiels du traitement et les risques, en particulier hémorragique, d'un traitement plus agressif [144].

1. Traitement non spécifique

Les soins de soutien seuls pourraient bien être appropriés pour les petites thromboses asymptomatiques, liées au cathéter, en particulier lorsque le cathéter a été retiré. Il est important, toutefois, que la taille du thrombus soit surveillée de manière objective pour détecter les premiers signes de l'extension, ce qui pourrait être une indication d'un traitement plus agressif [144].

Une prise en charge basée sur les soins de soutien et antibiothérapie a été adoptée dans certaines séries [55,51].

Une attitude thérapeutique des thromboses rénales basée sur l'extension de la thrombose a été proposée par Andrew et al. [145]. Un traitement de soutien semble suffisant en cas de thrombose veineuse rénale unilatérale, en l'absence d'urémie et d'extension dans la veine cave inférieure. Ce seul traitement est rapporté dans 62 % des cas dans l'enquête Canadienne et 23 % des cas dans l'enquête allemande [40, 41].

Cette modalité thérapeutique est aussi indiquée dans les thromboses portales étant donné qu'il y a souvent une résolution rapide et même en l'absence de traitement. Il peut n'y avoir aucune séquelle clinique de l'atrophie du lobe hépatique. La question de savoir si un traitement anticoagulant conduirait à une baisse du risque d'hypertension portale dans l'enfance reste sans réponse. Il n'y a pas de données prospectives sur l'anticoagulation des thromboses portales dans la littérature.

Dans l'étude rétrospective de Morag et al. , le taux de résolution complète ou partielle était de 81/133 (61%) alors que 16/133 (12%) restaient sans amélioration. Parmi ces enfants 59 avaient reçus un traitement anticoagulant. Les auteurs concluent à l'absence de corrélation entre la résolution et l'utilisation ou non de l'anticoagulation [144].

Le traitement d'une thrombose sur cathéter artériel doit être adapté en fonction de la sévérité de la thrombose et du terrain. Vailas et al. [85] distinguent dans leur série trois catégories :

- Les thromboses mineures où la seule manifestation est une hypertension artérielle.
- les thromboses modérées avec atteinte multiviscérale mais avec conservation de la diurèse ;
- Les thromboses majeures associées à une oligurie ou une anurie.

Tous les enfants du premier groupe s'améliorent sans traitement spécifique. Les enfants du deuxième groupe s'améliorent après des thérapeutiques variées (héparine, thrombolyse ou chirurgie). Tous les enfants du troisième groupe décèdent quel que soit le traitement. Il semble licite de proposer une héparinisation et/une thrombolyse dans les stades 2 et 3 en l'absence de contre-indication.

Dans notre série 70.5% ont bénéficié d'un traitement symptomatique seul.

2. Traitement spécifique

a. Traitement anticoagulant

En raison de l'absence d'essais clinique randomisés (ECR), les recommandations pour le traitement anti thrombotique chez les nouveau-nés sont basées sur celles des adultes et des avis des experts d'hématologie et de déontologiste pédiatrique. Ces recommandations suggèrent l'utilisation de l'héparine non fractionnée ou HBPM pour le traitement de la thrombose néonatale pour les nouveau-nés présentant des thromboses symptomatiques avec plusieurs facteurs de risque thrombotiques [55,49].

Dans les deux études canadiennes et allemandes, l'anticoagulation était la modalité de traitement la plus fréquemment utilisée (37-54%)[40,41]. Alors que dans la série de Gregor seulement 9.6% des cas ont reçu une anticoagulation [49].

L'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire en relais avec un traitement thrombolytique a été recommandée tout récemment par l'American College of Chest Physicians Conférence notamment, pour les thromboses aortiques spontanées avec une insuffisance rénale [146]. Cette modalité thérapeutique a été utilisée avec succès dans trois cas de thrombose aortiques rapportés par D.Kenny [52].

Cependant Klinger et al [147], Dans une autre série de cas, rapporte deux cas de thromboses aortiques sévères traités avec succès par HBPM seule.

Dans une série de thromboses rénales, rapportés par C. Michot et al. [51], deux patients (22.22%) ont été traités par HNF initialement, relayée par HBPM, pour une durée médiane de traitement de 14 jours, s'étalant de sept à 39 jours.

L'American College of Chest Physicians, recommande pour les nouveau-nés ayant une localisation veineuse cérébrale en absence d'hémorragie significative parenchymateuse, « un traitement par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire suivi d'un relais par l'héparine de bas poids moléculaire ou antivitamines K pour une durée minimale de 6 semaines et maximale de 3 mois ». Tandis que pour ceux qui présentent 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 [148] ».

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 [112]. Une hémorragie intra parenchymateuse était présente chez 24/69 (35 %) lors du diagnostic et ils n'ont pas été anti coagulés. Les 25 nouveau-nés anticoagulés n'ont pas eu de complications hémorragiques significatives (Tableau 30).

Ces données viennent d'être actualisées par une large série (n = 84) multicentrique de l'International Pediatric Stroke Study [149]. La majorité des nouveau-nés ont été anti coagulés, y compris ceux qui avaient une hémorragie intracrânienne. Les auteurs ne mentionnent pas de complications hémorragiques aiguës dues 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.

Tableau 30 : Traitement anticoagulant et hémorragie cérébrale

	Anticoagulation	Hémorragie cérébrale sur Traitement
DeVeber G [112]	25/69 (36%)	aucun
Kersbergen KJ [150]	7/10 (70%)	aucun
Berfelo FJ [151]	15/32 (46%)	aucun
Notre série	3/12 (25%)	aucun

b. Traitement thrombolytique :

En raison de l'absence d'essai clinique randomisé. Dans ce groupe d'âge, la thrombolyse n'est recommandée, que pour les états extrêmes. Une occlusion des gros vaisseaux, ou si la viabilité d'un organe ou d'un membre est menacée. Dans ce cas là, dix jours du traitement thrombolytique sans autre traitement anticoagulant est généralement suffisant [49]. Il n'a été rapporté que sous forme de faits cliniques ou de courtes séries, hétérogènes aussi bien concernant l'extension de la thrombose, que l'agent utilisé, les posologies, et la voie d'administration.

La rareté de ces thromboses fait que les décisions relèvent aujourd'hui de « tendances personnelles » et de disponibilité de l'une ou l'autre solution et non de l'application de protocoles.

En l'absence d'études randomisées, il est licite, sous réserve de contre indications, d'utiliser les thrombolytiques chaque fois qu'une thrombose est assez étendue pour menacer la survie du patient (thrombose aortique étendue avec obstruction d'artères viscérales), ou pour menacer la fonction d'un organe ou d'un membre [1]. Ce traitement a déjà fait son preuve d'efficacité dans plusieurs séries de cas.

Dans notre série aucun patient n'a reçu cette modalité thérapeutique.

c. Chirurgie :

En présence de contre-indications à la thrombolyse et en cas d'échec du traitement ou des signes d'ischémie avec gangrène étendue, une thrombolyse chirurgicale salvatrice pratiquée dans un centre de référence s'avère nécessaire [55]. L'intervention chirurgicale consiste en une thrombectomie ou une nécrosectomie. L'amputation du membre est réservée aux formes dépassées lorsqu'apparaît un sillon de délimitation de la nécrose [152].

Dans l'étude canadienne 5% des patients ont subi une intervention chirurgicale. Dans l'étude de Gregor [49], 3.2% ont été traités par la chirurgie. Alors que dans l'étude allemande [41], aucun patient n'a été traité par la chirurgie. Ce traitement a été aussi rapporté dans plusieurs séries [52, 53,54]. Dans notre contexte 17% des patients ont subi une intervention chirurgicale (Tableau 31).

Tableau 31: Modalités thérapeutiques des thromboses vasculaires chez le nouveau-né

Référence	Traitement Non spécifique	Anticoagulant	Thrombolyse	Chirurgie
Schmidt B [40]	35%	37%	23%	5%
NowakGottl [41]	29 %	54%	17 %	0 %
Gregor [49]	87 %	9.6 %	6.5 %	3.2 %
Brun [113]	20.5 %	15.4 %	64 %	0 %
S. Nouri [55]	75 %	25 %	25 %	0
D.Kenny [52]	25 %	75 %	75 %	25 %
R.Mark [53]	58 %	25 %	0 %	42 %
C. Michot [51]	33 %	66.6 %	33.3%	0 %
NiyiAde. [54].	0 %	0 %	80 %	20 %
Karima [71]	92.8%	7 %	0 %	2.4 %
Florieke J. [70]	58 %	42 %	0 %	0
Notre série	70.5 %	29.5 %	0 %	17 %

Un grand nombre des patients dans notre série n'ont reçu un traitement non spécifique seul (70.5%).

Les données concernant l'utilisation du traitement anticoagulant dans notre série concorde avec celles de l'étude de Chmidt ainsi que d'autres petites séries.

E. Devenir des enfants

1. Mortalité

La mortalité après une thrombose à la période néonatale reste faible avec un taux de survie à la sortie de l'hôpital de 82 à 91 %. Le taux de mortalité le plus bas (5 %) est observé chez les enfants porteurs d'une thrombose des veines rénales. A l'opposé les thromboses aortiques et auriculaires droites ont une évolution moins favorable [153].

Dans la série de Schmidt et Andrew [40], 21% des nouveau-nés atteints de thrombose aortique ou ilio-fémorale sont décédés. Le taux de mortalité toute forme confondue était de 18%. Alors que dans l'étude allemande ce taux était de 8.8%.

Dans notre série le taux de mortalité était de 29.4% (5cas) dont, 2(40%) étaient des localisations cérébrales, une localisation aortique (20%), une thrombose iliaque bilatérale (20%) et ischémie de membre (20%) (Tableau 32).

Tableau 32 : Mortalité liées aux thromboses vasculaires

Référence	Mortalité
Schmidt B [40]	18 %
Nowak-Gault [41]	8.8 %
F. Magnetti [50]	12.5 %
R.Mark [53]	0
NiyiAde. [54].	0
Michael s [59].	17.2%
Brun [113]	12.8
C. Michot [51]	33.3%
Karima [71]	2%
Florieke J. [70]	19%
Notre série	29.4%

Le taux de mortalité dans notre série est augmenté par rapport aux grandes études hétérogènes. Alors qu'une concordance avec d'autres séries est observée.

2. Séquelles neurologiques :

L'évolution clinique après un accident cérébral ischémique est généralement favorable et l'accident ne récidive pas. Aucune récurrence n'est rapportée par la plupart des séries [154].

Dans la plus importante cohorte publiée, incluant 215 enfants, seulement quatre ont eu un deuxième infarctus artériel [155]. Deux parmi eux avaient une cause constitutionnelle identifiée au premier infarctus : moyo-moya et cardiopathie congénitale. Après un suivi médian de 3,5 ans, le taux de récurrence d'accident artériel sans anomalie cardiovasculaire sous-jacente est donc inférieur à 1 % dans cette série.

Une étude française, rétrospective, a fait l'état sur le devenir de 20 enfants âgés gardaient des séquelles neurologiques. Ce taux est probablement sous-estimé du fait d'un recul insuffisant pour certains enfants. Dans la littérature, le taux des séquelles varie entre 60 et 80 % [156,157]. Dans la cohorte californienne seulement 20 % n'avaient pas de séquelles neurologiques.

Dans notre série 4/10 patients, survivants, ayant une thrombose cérébrale, ont développé des séquelles neurologiques.

a. Epilepsie :

Les crises d'épilepsie sont en général facilement maîtrisées par le traitement initial. Une seule étude s'est spécifiquement intéressée à l'épilepsie [73]. Dans cette cohorte de 61 enfants, 30 (50 %) ont eu au moins une crise après la période néonatale, huit (13 %) ont présenté des spasmes infantiles et 28 (48 %) avaient une épilepsie à la fin du suivi médian de 43 mois. La majorité avaient cependant une épilepsie équilibrée par le traitement ou étaient en cours de sevrage tandis que sept (11 %) gardaient une épilepsie sévère. Les auteurs n'ont pas pu déterminer des facteurs pronostiques.

Dans notre série 10% des patients, ayant une thrombose cérébrale, ont développé une épilepsie.

b. Séquelles motrices et sensorielles :

La cohorte californienne montre une incidence de 58 % de séquelles motrices sévères dans 21 % des cas. Dans l'étude rouennaise, la moitié des enfants avait des anomalies du tonus ou de la force musculaire dans les 2 premières années de vie et 25 % des enfants étaient hémiplégiques par la suite.

Des troubles de la motricité fine (troubles grapho- moteurs, difficultés d'habillage) sont retrouvés fréquemment dans 55 % des cas. Des troubles neuro- sensoriels ont été mis en évidence dans près de la moitié des cas (troubles du champ visuel, anomalies oculomotrices, troubles visuoattentionnels). Ces troubles étaient significativement associés aux anomalies motrices [156].

Dans les cohortes d'enfants avec présentation néonatale, le risque des séquelles motrices est inférieur à 50 % [138, 157-162].

Dans notre série un déficit moteur était observé chez 5/12 survivant (41%). dont 30% des cas était en rapport avec une thrombose cérébrale.

c. Séquelles cognitives :

Ce sont les séquelles cognitives qui sont le plus à craindre à long terme [158-160, 162]. Beaucoup de cohortes ont cependant limité le suivi à 2 ou 3 ans, durée insuffisante pour affirmer l'absence de séquelles après un accident cérébral néonatal.

Dans une cohorte française 20 % avaient un retard cognitif. Selon les séries, ce pourcentage varie de 20 à 40 % [156]. Les études avec le plus long suivi sont ainsi celles dans lesquelles l'évolution des enfants est la plus défavorable. Dans la série de Sran et Baumann, six enfants sur sept (6/7) suivis pendant moins de 2,5 ans ont un développement normal contre seulement cinq sur neuf (5/9) suivis pendant plus de 2,5 ans [158].

D'autre part, les évaluations globales sont parfois insuffisantes pour objectiver des déficits spécifiques [160]. Dans la série de Koelfen et al., un enfant sur huit (1/8)

(le plus jeune : 1,4 an) a un développement normal [159]. Les autres ont une déficience mise en évidence par des tests d'intelligence, de perception visuelle ou de développement moteur et langagier. Ni l'incidence ni les facteurs de risque de ces séquelles cognitives ne sont bien établis (Tableau 33).

Dans notre série, un retard psychomoteur était objectivé chez cinq sur douze (41%) patients survivants. Dont 30% étaient liée à une thrombose cérébrale.

Tableau 33 : Séquelles neurologiques liées aux thromboses cérébrales

Référence	épilepsie	Déficit neurologique	Trouble cognitifs
Cowan F [73]	48%	-	-
Lee J [157]	39 %	58 %	-
A. Chadie [156]	10%	50%	20%
Florieke J [70]	21%	11.9%	-
Karima C [71]	41%	67 %	59%
Maureen E [63]	15 à 21%	61%	-
Luca A [68]	40%	70%	60%
Notre série	1/10 (10%)	3/10 (30%)	3/10(30%)

Les résultats à long terme sont variables selon les séries avec fréquence élevée des maladies épileptiques, des déficits neurologiques ainsi qu'une fréquence élevée des trouble cognitifs dans certaines études.

IV-CONCLUSION

Les thromboses vasculaires sont très rares en période néonatale, mais le plus souvent graves. Leur incidence ne peut être déterminée avec exactitude du fait des rares études faites sur le sujet, des difficultés diagnostic et des formes asymptomatiques. Ces études concernent le plus souvent les thromboses cérébrales et abdominales en particulier aorto-iliaques et rénales.

En dehors du cathéter veineux ombilical, la déshydratation hypernatrémique, la souffrance et le sepsis sont les principaux facteurs de risques associés.

Les facteurs de thrombophilie héréditaires sont retrouvés chez plusieurs patients mais, sont pas maintenus responsable à eux seul de la survenue d'une thrombose à cette période.

La présentation clinique est très variable, selon le type de thrombose (artérielle/veineuse), et sa localisation. Des signes hémodynamiques ou neurologiques sont habituels. Ils apparaissent après un intervalle libre de durée variable. Le triplet échographie/TDM/IRM permet de confirmer le diagnostic. Dans certaines localisations profondes la réalisation d'une angiographie peut être nécessaire.

À l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus pour la PEC des maladies thromboemboliques néonatales. Le choix entre un traitement symptomatique avec une antibiothérapie et un traitement spécifique (anticoagulant ou thrombolytique) dépend du siège de la thrombose, de la gravité du tableau clinique et la présence ou non d'un risque hémorragique contrindiquant l'anticoagulation. Un traitement chirurgical peut s'imposer devant une nécrose irréversible nécessitant une nécrosectomie voire une amputation d'un membre.

Vu les progrès réalisés dans le domaine de la réanimation néonatale, la mortalité à la phase aigue a diminué significativement. Cependant, la morbidité à long terme est encore sous estimée. Une surveillance à long terme permettra de préciser la fréquence de certaines complications, neurologiques telles que les troubles moteurs, cognitifs ou la survenue d'une épilepsie tardive.

Le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate de facteurs de risques comme l'infection, la prévention de la survenue d'une déshydratation hypernatrémique par la prise en charge précoce des malades qui ont des difficultés alimentaires restent les principaux volets préventifs.

V-RESUME

Nous rapportons dix-sept observations de thromboses vasculaires néonatales. Il s'agit de 12 cas de thromboses cérébrales (71%) et 5 cas de thromboses extra-cérébrales (29%).

L'âge d'admission dans notre service était de 1 à 50 jours avec une moyenne de 20 jours.

Les signes cliniques étaient dominés par les signes neurologiques retrouvés chez tous nos patients. Les signes de focalisation à type de convulsion, strabisme, ou paralysie faciale étaient retrouvés chez 41% des patients. Les autres signes cliniques ont été représentés par la déshydratation (41% des cas), et les signes d'hypo perfusion périphériques (23% des cas).

L'hypernatrémie a été objectivée chez 41% des malades (47-180 meq/l) et 29% des malades avaient une insuffisance rénale.

Le bilan de thrombophilie a été réalisé chez 5 sur 17 malades (29.4%), objectivait un déficit en protéine C dans un cas et hyper homocystéinémie dans deux cas.

La prise en charge était basée sur la correction des troubles hydro-électrolytiques et les autres mesures de réanimation avec une antibiothérapie chez tous les patients. 29.4% des cas ont reçu une anticoagulation et 17.6% ont subi un acte chirurgical.

L'évolution à la sortie de l'hôpital était favorable dans 70.5% des cas avec 29.4% de décès.

En dehors des malades perdus de vue et les malades avec un recul insuffisant, tous les autres nourrissons (6 cas) ont présenté un retard psychomoteur de degrés variables après un recul de 3 à 24 mois.

ABSTRACT

Seventeen observations of néonatal thrombosis were reported in this study. They were divided into 12 cases of cérébral thrombosis (71%) and 5 cases of extra cérébral thrombosis (29%).

The age of admission to our service was of 1 to 50 days with an average of 20 days.

Clinical signs were dominated by neurological signs found in all patients. Signs focusing on types of seizures, strabismus, or facial paralysis were found in 41% of patients. Other clinical signs were presented by dehydration (41%), and signs of hypo perfusion peripheral (23% of cases).

Hypernatremia has been objectified in 41% of patients (47 to 180 meq / l) and 29% of patients had renal failure.

Out of the 17 patients, only 5 (29.4%) benefited from the diagnosis of thrombophilia in which Protein C deficiency *was identified in one case and* hyperhomocysteinemia in two cases.

The care was based on the correction of hydro electrolyte disorders and other resuscitative measures with antibiotic therapy in all patients. 29.4% of patients received anticoagulation and 17.6% have undergone a surgical procedure.

The evolution to discharge from hospital was favorable in 70.5% of cases with 29.4% of deaths.

Apart from patients lost to follow and patients with insufficient follow all other infants (6 cases) showed psychomotor retardation of varying degrees after a decline of 3 to 24 months.

The risk factors identified in our work (associated with the occurrence of vascular thrombosis neonatal) are the hypernatremic dehydration (41%), neonatal distress (41%), prematurity (29.4%) and infection (23.5%).

ملخص

تتعلق الدراسة بسبع عشرة حالة جلطة دموية عند الأطفال حديثي الولادة مقسمة على النحو التالي: 12 حالة جلطة دماغية (71%) و5 حالات خارج الدماغ (29%).

تراوحت أعمار المرضى عند الولوج إلى القسم بين 1 إلى 50 يوم مع معدل 20 يوم.

لقد تمثلت الأعراض السريرية أساسا في الأعراض العصبية والتي ظهرت عند جميع المرضى. العلامات المحددة كالصرع أو الحول أو شلل الوجه ظهرت عند 41% من المرضى كما ظهرت علامات أخرى من الجفاف عند 41% من المرضى ونقص تروية الأطراف عند 23%.

لقد تم تشخيص فرط صوديوم الدم (الهائيرناترميا) عند 41% من المرضى والعجز الكلوي عند 29%.

من بين 17 مريضا، استفاد 5 فقط من فحوصات للكشف عن أهبة التخثر (ا ترومبوفيليا) والتي أظهرت نقص البروتين C في حالة واحدة وارتفاع بروتين ا لهمو سيستين في حالتين.

تركز العلاج في معظم الحالات على علاج الأعراض والمضادات الحيوية بينما تلقى 29.4% من المرضى مضادات التخثر وخضع 17.6% لعملية جراحية.

كان تطور الحالات عند الخروج من المستشفى إيجابيا عند 70.5% بينما كانت نسبة الوفيات 29.4%.

ما عدا المرضى الذين لم تتم متابعتهم أو الذين تمت متابعتهم لمدة غير كافية حتى الآن، كل المرضى الآخرين أظهروا علامات التخلف النفسي وذلك بعد مدة متابعة تتراوح بين 3 و24 شهرا.

عوامل الخطر التي تم تحديدها في هذا العمل تتمثل أساسا في: الجفاف مفرط الصوديوم (41%)، معاناة حديثي الولادة (41%)، الخداج (29.4%)، والعدوى (23.5%).

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. **F. Beaufils^{1*}, C. Saizou¹, M.F. Hurtaud², E. Gondon¹, B. Auburtin³, S. Dauger¹. Les thromboses du nouveau-né.** Elsevier SAS. Paris, 2002 ; 9 Suppl 2 : 137–9
2. **N.MIKOU, A.CHLILEK, F.AILAL, B.CHARRAR, B.HMAMOUCI, A.EL KADER,** Thrombose veineuse profonde en réanimation pédiatrique, Casablanca, 2011–80.
3. **HARPER PL, CARRELL RW. The serpins.** In:Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EG, editors. Haemostasis and thrombosis. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 641–53.
4. **Specificities of neonatal hemostasis and implications in pathologic situations,** Y. Gruel, Service d'Hématologie–Hémostase, Hôpital Trousseau, 37044 Tours cedex 9, France.
5. **Forestier F, Daffos F, Galacteros F, et al. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation.** *Pediatr Res* 1986;20:342–6.
6. **Gruel Y, Boizard B, Daffos F, et al. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus.** *Blood* 1986;68:488–92.
7. **Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus.** *Thromb Res* 2005;115(Suppl 1):55–63.
8. **Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus.** *Blood* 1996;88:900–6.
9. **Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant.** *Blood* 1987;70:165–72.
10. **Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood.** *Blood* 1992;80:1998–2005.

11. Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V, et al. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica* 2008;93:1256–
12. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al. Vitamin K dependent proteins in fetal hemostasis at mid trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1985;53:401–3.
13. Mandelbrot L, Guillaumont M, Leclercq M, et al. Placental transfer of vitamin K1 and its implications in fetal hemostasis. *Thromb Haemost* 1988;60:39–43.
14. Grieneringer G, Lu X, Cao Y, et al. Fib420, the novel fi brinogen subclass: newborn levels are higher than adult. *Blood* 1997;90:2609–14.
15. Andrew M. **Developmental hemostasis**: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:341–56.
16. Malm J, Bennhagen R, Holmberg L, et al. **Plasma concentrations of C4b-binding protein** and vitamin K-dependent protein S in term and preterm infants: low levels of protein S–C4b-binding protei n complexes. *Br J Haematol* 1988;68:445–9.
17. Moalic P, Gruel Y, Body G, et al. **Levels and plasma distribution** of free and C4b–BP-bound protein S in human fetuses and fullterm newborns. *Thromb Res* 1988;49:471–80.
18. Schwarz HP, Muntean W, Watzke H, et al. **Low total protein S antigen but high protein S activity** due to decreased C4b-binding protein in neonates. *Blood* 1988;71:562–5.
19. Reverdiau–Moalic P, Gruel Y, Delahousse B, et al. Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women. *Thromb Res* 1991;61:489–99.
20. Pinacho A, Paramo JA, Ezcurdia M, et al. Evaluation of the fi brinolytic system in full-term neonates. *Int J Clin Lab Res* 1995;25:149–52.

21. **Uszynski W, Uszynski M, Zekanowska E, et al.** Thrombin activatable fi brinolysis inhibitor (TAFI) in cord blood. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45:33–6.
22. **R. Favier, Hémostase pédiatrique : de la physiologie à la pathologie 2012–90–20–0090–A**
23. **Hemostasis in new born,** D. Lasne, Laboratoire d'hématologie, Hôpital Necker (AP–HP), Paris, France
24. **Polack B, Schved JF, Boneu B.** Preanalytical recommendations of the “Groupe d’Étude sur l’Hémostase et la Thrombose” (GEHT) for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis* 2001;31:61–8.
25. **Guay J, de Moerloose P, Lasne D.** Minimizing perioperative blood loss and transfusions in children. *Can J Anaesth* 2006;53:S59–67.
26. **Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al.** Developmental Haemostasis. Impact for clinical Haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362–72.
27. **Kosch A, Kuwertz–Broking E, Heller C, et al.** Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long–term follow–up. *Blood* 2004;104:1356–60.
28. **Emmerich J.** Thrombophilies rares. *Rev Med Interne* 2008;29:482–5.
29. **Raffini L.** Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;228–35.
30. **Hezard N, Potron G, Schlegel N, et al.** Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children. *Thromb Haemost* 2003;90:116–23.
31. **Vasse M. 2008.** Protein Z, a protein seeking a pathology. *Thrombosis and Haemostasis* 100, no. 4 (octobre): 548–556.
32. **Sierko E, P Tokajuk, PP Sierko, et MZ Wojtukiewicz. 2003.** [Protein Z]. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 15, no. 90(décembre): 574–576.

33. Sandset PM. 1996. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) --an update. *Haemostasis* 26 Suppl 4 (octobre): 154–165.
34. Poort, SR, FR Rosendaal, PH Reitsma, et RM Bertina. 1996. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88, no. 10 (novembre 15): 3698–3703.
35. Leroyer C, B Mercier, E Oger, E Chenu, J F Abgrall, C Férec, et D Mottier. 1998. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thrombosis and Haemostasis* 80, no. 1 (juillet): 49–51.
36. Chabrier S, Saliba E, nGuyen S, CharollaisA, VarletMN, Tardy B, et al. Obstétrical and neonatal risk factors vary with birth weight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur JPaediatr Neurol* 2009 [Epub ahead of print].
37. Bertina RM, BP Koeleman, T Koster, FR Rosendaal, RJ Dirven, H de Ronde, PA van der Velden, et PH Reitsma. 1994. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369, no. 6475 (mai 5):64–67.doi:10.1038/369064a0.
38. Dahlbäck B. 1997. Resistance to activated protein C caused by the factor VR506Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 78, no. 1 (juillet): 483–488.
39. Dahlbäck B, M Carlsson, et PJ Svensson. 1993. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, no. 3 (février 1): 1004–1008.

40. **Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis:** report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939–43.
41. **Nowak–Gottl U, Von Kries R, Gobel U.** Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F163–7.
42. **Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS, Nikkels PG, Bruinse HW, Nieuvelstein RA, et al.** Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the preterm infant. *Stroke* 2007;38:1759–65.
43. **Lee J, Croen LA, Lindan C, Nash KB, Yoshida CK, Ferriero DM, et al.** Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population–based study. *Ann Neurol* 2005;58:303–8.
44. **Schulzke S, Weber P, Luetschg J, Fahnenstich H.** Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. *J Perinat Med* 2005;33:170–5.
45. **Wu YW, March WM, Croen LA, Grether JK, Escobar GJ, Newman TB.** Perinatal stroke in children with motor impairment: a population–based study. *Pediatrics* 2004;114:612–9.
46. **Lynch JK.** Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:129–38.
47. **Govaert P, Matthys E, Zecic A, Roelens F, Oostra A, Vanzielegem B.** Perinatal cortical infarction within middle cerebral artery trunks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F59–63.
48. **Estan J, Hope P.** Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F88–93.
49. **Gregor Nosan, Mojca Groselj–Grenc, Darja Paro–Panjan.** Thrombosis in newborns: experience from 31 cases. 2012; 7(2): 29 – 32.

50. **F. Magnetti¹, R. Bagna¹, E. Bertino¹, L. Occhi¹, P. Di Nicola¹, P. Saracco², A. Viano², G. Dorata².** ¹Neonatology Department, OIRM-S.ANNA, Torino, Italy; ²Pediatric Department, OIRM-S.ANNA, Torino, Italy. 2013) S75-S91.
51. **C. Michot a, A. Garnier b, M. Neve a, J. Naudin a, M. Tsapis a, S. Dauger a,*** Neonatal renal venous thrombosis: The recent experience of Robert-Debré hospital, 2011;18:1055-1061.
52. **D Kenny, B Tsai-Goodman, Neonatal artériel thrombosis Department of Congenital Heart Disease, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK.** 2007; 92(1): F59-F61.
53. **R. Mark Payne, MD, Thomas C. Martin, MD, Richard J. Bower, MD, and Charles E. Canter, MD.** Management and follow-up of arterial thrombosis in the neonatal period. 1989;114:853-8.
54. **Niyi Ade-Ajayia,*, Nigel J. Halla, Ri Liesnerb, Edward M. Kielya, Agostino Pierroa, Derek J. Roebuckc, David P. Drakea.** Acute neonatal arterial occlusion: is thrombolysis safe and effective? 2008) 43, 1827-1832.
55. **S.Nouri-Merchaoui*, N. Mahdhaoui, S. Trabelsi, H. Seboui.** Spontaneous neonatal arterial thrombosis: A report of 4 neonates, Elsevier Masson SAS. Tunisie, (2007) 1097-1100
56. **Bokenkamp A, Von Kries R, Nowak-Gottl U, et al.** Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. Eur J Pediatr 2000;159:44-8.
57. **S. Chabrier, B. Husson, V. Gautheron, P. Landrieu.** Infarctus artériels et thromboses veineuses cérébrales du nouveau-né. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-S-90, 2009.

58. **Kuhle S, Massicotte P, Chan A, et al.** A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost* 2004;92:729-33.
59. **Michael S. Caplan, MD, Richard A. Cohn, MD, Craig B. Langman, MD, James A. Conway, MD, Arnold Shkolnik, MD, and Robert T. Brouillette, MD** From the Department of Pediatrics, and the Divisions of Neonatology and Nephrology, and the Department of Radiology, North western University Medical School and The Children's Memorial Hospital, Chicago. 1989;115:291-5.
60. **Weig SG, Marshall PC, Abroms IF, Gauthier NS.** Patterns of cerebral injury and clinical presentation in the vascular disruptive syndrome of monozygotic twins. *Pediatr Neurol* 1995;13:279- 85.
61. **Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ, Golomb MR.** Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatr Neurol* 2008;39:155-61.
62. **Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards D, Brocklehurst P, Halliday HL, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D.** Neonatal MR imaging findings in a multicentre trial of moderate total body hypothermia (TOBY) in neonatal encephalopathy. PAS; 2009 [Abstract 4110.1] CD-ROM.
63. **Maureen E. Andrew,* Paul Monagle, Gabrielle deVeber, and Anthony K.C. Chan.** Thromboembolic Disease and Antithrombotic Therapy in Newborns Hospital for Sick Children, Division of Neurology, 555 University Avenue, Toronto ONT M59 IX8, Canada. 2001.
64. **Brown DR, Alward CT.** Neurogenic DI in newborn infants associated with CNS abnormalities. *Ped Res.* 1978;12:410. doi: 10.1203/00006450-197804001-00287.

65. van Amerongen R, Moretta AD, Gaeta TJ. Severe hypernatremic dehydration and death in a breast-fed infant. *Pediatric Emergency Care*. 2001;17:175-180. doi: 10.1097/00006565-200106000-00006.
66. Bouguerra L, Bibi S, Mongalgi M. Gangrène périphérique associée à une coagulopathie de consommation lors d'une déshydratation aiguë hypernatrémique. *Arch Fr Pediatr* 1987;44:65.
67. Mongalgi MA, Cheour M, Debbabi A. Décollement périosté au cours d'une déshydratation hypernatrémique avec coagulation intravasculaire disséminée. *Arch Pediatr* 1994;1:655-8.
68. Luca A, Ramenghi a,*, Paul Govaert b, Monica Fumagalli a, Laura Bassi a, Fabio Mosca a, Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 14 (2009) 278-283.
69. Wu YW¹, Miller SP, Chin K, Collins AE, Lomeli SC, Chuang NA, Barkovich AJ, Ferriero DM. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):438-40.
70. Florieke J. Berfelo, MD, Karina J. Kersbergen, BM, C. H. (Heleen) van Ommen, MD, PhD; Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis From Symptom to Outcome.
71. Karima C. Fitzgerald, MSc; Linda S. Williams, MD; Bhuwan P. Garg, MBBS; Karen S. Carvalho, MD; Meredith R. Golomb, MD, MSc. Cerebral Sinovenous Thrombosis in the Neonate 2006;63(3):405-409.
72. Hyun Ju Lee,^{1,2} Byung Chan Lim,² Hee Hwang,² Joon-Seok Hong,³ Ee-Kyung Kim,¹ Han-Suk Kim,¹ Beyong Il Kim,^{1,2} Jung-Hwan Choi,¹ and Chang Won Choi^{Clinical} Presentations and Neurodevelopmental Outcomes of Perinatal Stroke in Preterm and Term Neonates: A Case Series. 2010; 25(6): 888-894.

73. NIEK E VAN DER AA1 | JEROEN DUDINK^{2,3} | MANON J N L BENDERS¹ | PAUL GOVAERT² | HENRICA L M VAN STRAATEN⁴ | GIORGIO L PORRO⁵ | FLORIS GROENENDAAL¹ | LINDA S DE VRIES¹ Neonatal posterior cerebral artery stroke: clinical presentation, MRI findings, and outcome.
74. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007;120:e1278–84.
75. Bertrand M, Presant CA, Klein L, Scott E. Iatrogenic superior vena cava syndrome. A new entity. *Cancer* 1984;54:376–8.
76. A. Greenway a, M.P. Massicotte b, P. Monagle a,*, Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Reviews* (2004) 18, 75–84
77. Obladen M, Ernst D, Feist D, Wille L. Portal hypertension in children following neonatal umbilical disorders. *J Perinat Med* 1975;3:101–4.
78. I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. *J Pediatr* 2006;148:735–9.
79. Suzan Williams a,*, Anthony K.C. Chan b. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. a Department of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada b Department of Hematology/Oncology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. (2011) 329e339.
80. M J Parker, G I Joubert, S D Levin. Portal vein thrombosis causing neonatal cerebral infarction. 2002;87:F125–F127.
81. De Godoy JM, De Marchi CH, Silva MG, et al. Thrombosis of the abdominal aorta in a newborn: case report and review of literature. *J Ped Surg* 2003;38:E11.

82. Gault DT. Vascular compromise in newborn infants. *Arch Dis Child* 1992;67:463–7.
83. Sanchez J, Velasco F, Alvarez R, et al. Aortic thrombosis in a neonate with hereditary antithrombin III deficiency: successful outcome with thrombolytic and replacement treatment. *Acta Paediatr* 1996;85:245–7.
84. Szymankiewicz M, Oszkinis G, Uchman J. Abdominal aortic–iliac thrombosis as a complication of newborn’s bacterial sepsis. *Ginekol Pol* 2005; 76:61–6 [abstract].
85. Vailas GN, Brouillette RT, Scott JP, et al. Neonatal aortic thrombosis: 1986;109:101–8.
86. Colbrun MD, Gelabert HA, Quinones–Baldrich W. Neonatal aortic
87. DeVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley D, Camfield C, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald E, Meaney B, Shevell M, Sinclair D, Yager J, Gillett J. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *NEJM*. 2001;345:417–423.
88. Yang JY, Chan AK, Callen DJ. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: shifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics* 2010;126:693–700.
89. Maitreyee Bhattacharyya, M. Kannan, V.P. Choudhury, Renu Saxena Neonatal thrombosis in India: a report of 14 cases. *Delhi* 111 (2003) 191–192.
90. E A Chalmers, Neonatal thrombosis, 2000;53:419–423.
91. O’neill Jr. JA, Neblett 3rd WW, Born ML. Management of major thromboembolic complications of Umbilical artery catheters. *J Pediatr Surg* 1981;16:972–8.
92. Roy M, Turner–Gomes S, Gill G, et al. Incidence and diagnosis of neonatal thrombosis associated with Umbilical venous catheters. *Thromb Haemost* 1997;78(suppl):724.

93. **Janet Y.K. Yang a, Anthony K.C. Chan b, ***. Neonatal Systemic Venous Thrombosis, Canada 126 (2010) 471–476
94. **Tanke RB, van Megen R, Daniels O.** Thrombus detection on central venous catheters in the neonatal intensive care unit. *Angiology* 1994;45:477–80.
95. **Khilnani P, Goldstein B, Todres ID.** Double lumen umbilical venous catheters in critically ill neonates: a randomized prospective study. *Crit Care Med* 1991;19:1348–51.
96. **Tyson JE, de Sa DJ, Moore S.** Thromboatheromatous complications of umbilicalarterial catheterization in the newborn period. Clinicopathological study. *ArchDis Child* 1976;51:744e54.
97. **Schmidt B, Zipursky A.** Thrombotic disease in newborn infants. *Clin Perinatol*1984;11:461e88.
98. **Roy M, Turner–Gomes S, Gill G, Way C, Mernagh J, Schmidt B.** Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated withumbilical venous catheters. *J Pediatr* 2002;140:131e4.
99. **Olinsky A, Aitken FG, Isdale JM.** Thrombus formation after umbilical arterial catheterisation. An angiographic study. *S Afr Med J* 1975;49:1467e70.
100. **Wesstrom G, Finnstrom O, Stenport G.** Umbilical artery catheterization in newborns. I. Thrombosis in relation to catheter type and position. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:575e81.
101. **Shah PS, Kalyn A, Satodia P, 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;119:e284e91.

102. Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, Cotten CM, Benjamin Jr DK. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res* 2008;122:782e5.
103. E. Chan Seng *, M. Bigorre, A.-C. Valcourt, G. Captier. La diffusion des perfusions intraveineuses en période néonatale. *Intravenous extravasation in neonates*. 2009) 22, 73—79.
104. Brown AS, Hoelzer DJ, Diery SA. Skin necrosis from extravasation intravenous fluids in children. *Plast Reconstr Surg* 1979;64:145—50.
105. Haris PA, Bradley S, Moss ALH. Limiting the damage of iatrogenic extravasation injury in neonates. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:893—4.4]
106. Wilkins CE, Emmerson AJ. Extravasation injuries on regional neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004;89:F274—5.
107. Peters M, ten Cate JW, Breederveld C, De Leeuw R, Emeis J, Koppe J. Low antithrombin III levels in neonates with idiopathic respiratory distress syndrome: poor prognosis. *Pediatr Res* 1984;18:273-6.
108. Andrew M, Massicotte-Nolan P, Mitchell L, Cassidy K. Dysfunctional antithrombin III in sick premature infants. *Pediatr Res* 1985;19:237-9
109. Janet Y. K. Yang, MBBS, FRCPCH^{a,b} ? Anthony K. C. Chan, MBBS, FRCPath^a, David J. A. Callen, MD, PhD^c, Bosco A. Paes, MBBS, FRCPC. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis: Sifting the Evidence for a Diagnostic Plan and Treatment Strategy.
110. Hunt RW, Badawi N, Liang S, Lam A. Pre-eclampsia: a predisposing factor for neonatal venous thrombosis sinus thrombosis? *Pediatr Neurol* 2001; 25: 242-46.
111. Wu YW, Miller SP, Chin K et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology* 2002;59:438-440.

112. **DeVeber G, Andrew M, and the Canadian Pediatric Ischemic Stroke study group.** The epidemiology and outcome of sinovenous thrombosis in pediatric patients. *N Engl J Med* 2001;**345**:417–23.
113. **Brun P, Beaufils F, Pillion G, et al.** Thromboses des veines rénales chez le nouveau-né : traitement et devenir. *Ann Pediatr(Paris)* 1993;**40**:75–80.
114. **Chabrier S, Saliba E, nGuyen S, CharollaisA, VarletMN, Tardy B, et al.** Obstétrical and neonatal risk factors vary with birth weight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur JPaediatr Neurol* 2009 [Epub ahead of print].
115. **Manco–Johnson MJ, Marlov RA, Jacobson LJ, et al.** Severe protein C deficiency in newborn infants. *J Pediatr* 1988;**113**: 359–63.
116. **Revel–Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P.** Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003;**1**:915–21.
117. **P. Saracco a,*, E. Parodi a, C. Fabris b, V. Cecinati d,*, A.C. Molinari c, P. Giordano d,** Management and investigation of neonatal thromboembolic events: Genetic and acquired risk factors.(2009) 805–809.
118. **Manco–Johnson ML, Sifontes M, Nuss R.** Coagulation abnormalities in neonatal catheter–related thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;**82**:384.
119. **Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al.** Symptomatic ischemic stroke in full–term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000;**31**:2437–41.
120. **Curry CJ, Roeder ER:** Thrombophilic factors in neonatal stroke. *Pediatr Res* 45:340A, 1999.

121. **Nowak-Göttl U, Sträter R, Junker R, et al:** Lipoprotein(a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94:3678–3682, 1999.
122. **Israels SJ, Seshia SS:** Childhood stroke associated with familial protein C or S deficiency. *J Pediatr* 111:562–564, 1987.
123. **Simioni P, Battistella PA, Drigo P, et al:** Childhood stroke associated with familial protein S deficiency. *Brain Dev* 16:241–245, 1994.
124. **Brenner B, Fishman A, Goldsher D, et al:** Cerebral thrombosis in a newborn with a congenital deficiency of antithrombin III. *Am J Hematol* 27:209–211, 1988.
125. **Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al:** Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 31:1283–1288, 2000
126. **McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, et al:** Factor V Leiden, prothrombin 20210G A, and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thromb Haemost* 81:690–694, 1999
127. **Zenz W, Bodo Z, Plotho J, et al:** Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 80:763–766, 1998
128. **Mayer SA, Sacco RL, Hurler-Jensen A, et al:** Free protein S in acute ischemic stroke: a case control study. *Stroke* 24:224–227, 1993.
129. **Cardo E, Vilaseca MA, Campistol J, et al:** Evaluation of hyperhomocysteinemia in children with stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 3:113–117, 1999
130. **van Beynum IM, Smeitink JA, den Heijer M, et al:** Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation* 99:2070– 2072, 1999.

131. **Hakim*, A. Ben Hamad, R. Regaieg, A. Gargouri**, Intrauterine upper limb ischemia due to a heterozygous mutation (677C>T) of the methylene-tetrahydrofolatereductase gene, Service de néonatalogie, CHU He´di Chaker, 3029 Sfax, Tunisie. 2014;21:194–197.
132. **McKasson MJ, Golomb MR**. Two children with both arm ischemia and arterial ischemic stroke during the perinatal period. *J Child Neurol* 2011;26:1548–54.
133. **Alioglu B, Ozyurek E, Tarcan A**. Heterozygous methylenetetrahydrofolatereductase 677C–T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:495–8.
134. **Khriesat WM, Al–Rimawi HS, Lataifeh IM, et al**. Intrauterine upper limb ischemia associated with fetal thrombophilia: a case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2010;124:1–4.
135. **Kenet G, LK Lütkehoff, M Albisetti, T Bernard, M Bonduel, L Brandao, S Chabrier, et al**. 2010. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 121, no.16(avril–27):1838–1847.
136. **Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak–Göttl U, for the Childhood Stroke Study Group**. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke – a prospective follow-up study. *Stroke* 2003;34:2887–93.
137. **Lynch, K, CJ Han, LE Nee, et KB Nelson**. 2005. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics* 116, no. 2 (août): 447–453. doi:10.1542/peds.2004 1905.

138. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother–child pairs. *Pediatr Neurol* 2007;37:99–107.
139. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E, Kenet G. Do Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial stroke. *Stroke* 2009;40:65–70.
140. 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.
141. Pietrobattista A, Luciani M, Abrales JG, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol* 2010;16:6123e7.
142. Pinto RB, Silveira TR, Rosling L, Bandinelli E. [Thrombophilic disorders in children and adolescents with portal vein thrombosis.]. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:165e72.
143. El–Karaksy H, El–Koofy N, El–Hawary M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single–center case control study. *Ann Hematol* 2004;83:712e5.
144. Arshad A, Mc Carthy MJ. Management of limb ischemia in the neonate and infant. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:61–5.
145. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 88–99.
146. Monagle P, Chan A, Massicotte P. *et al* Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004. 126S645–S687.S687.

147. **Klinger G, Hellmann J, Daneman A.** Severe aortic thrombosis in the neonate—successful treatment with low-molecular-weight heparin: two case reports and review of the literature. *Am J Perinatol* 2000;171:151–158.
148. **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:S887–968.
149. **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.
150. **Kersbergen KJ, de Vries LS, van Straeten HLMI, et al.** Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. *Stroke* 2009;40:2754–60.
151. **Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al.** Neonatal sinovenous thrombosis from symptoms to outcome. *Stroke* 2010;41:1382–8.
152. **P.W.H. Dakouré a,* R. Béogo a, D. Barro a, D.A. Somé b, R. Cessouma c, T. Kambou a.** Intrauterine ischemia of the right upper limb and hemiface: A case report. (2010) 121–124.
153. **Schmidt B, Andrew M.** Neonatal thrombotic disease : prevention, diagnosis, and treatment. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 407–10.
154. **Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC.** Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007;119:495– 501.
155. **Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U, for the Childhood Stroke Study Group.** Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke – a prospective follow-up study. *Stroke* 2003;34:2887–93.

156. **A. Chadie a, *, C. Conti b, S. Rondeau a, S. Marret a**, Les accidents vasculaires cérébraux du nouveau- né à terme. Elsevier Masson SAS.2012;19:96–97.
157. **Lee J, Croen LA, Lindan C, Nash KB, Yoshida CK, Ferriero DM, et al.** Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population–based study. *Ann Neurol* 2005;58:303–8.
158. **Sran SK, Baumann RJ.** Outcome of neonatal strokes. *Am J Dis Child* 1988;142:1086–8.
159. **KoelfenW, FreundM, König S, VarnholtV, Rohr H, Schultze C.** Results of parenchymal and angiographic magnetic resonance imaging and neuropsychological testing of children after stroke as neonates. *EurJ Pediatr* 1993;152:1030–5.
160. **Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM.** Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long–term outcome. *J Pediatr* 2000;137:351–5.
161. **Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Pennock J, Counsell S, Papadimitriou M, et al.** Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999;103:39–46.
162. **Golomb MR, Garg BP, Saha C, Azzouz F, Williams LS.** Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol* 2008;23:279–86.