



HAL
open science

Hypoprothrombinémie acquise de l'enfant : différences entre les formes post-infectieuses et auto-immunes

Hanna Zighed

► **To cite this version:**

Hanna Zighed. Hypoprothrombinémie acquise de l'enfant : différences entre les formes post-infectieuses et auto-immunes. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04753549

HAL Id: dumas-04753549

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04753549v1>

Submitted on 25 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Hanna ZIGHED

Le 13/06/2024

TITRE

Hypoprothrombinémie acquise de l'enfant : différences entre les formes post-infectieuses et auto-immunes.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur THERON Alexandre

JURY

Président:

- Monsieur le Professeur JEZIORSKI Eric

Assesseurs:

- Madame la Docteure BIRON ANDREANI Christine
- Monsieur le Docteur THERON Alexandre

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par
Hanna ZIGHED

Le 13/06/2024

TITRE

Hypoprothrombinémie acquise de l'enfant : différences entre les formes post-infectieuses et auto-immunes.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur THERON Alexandre

JURY

Président:

- Monsieur le Professeur JEZIORSKI Eric

Assesseurs:

- Madame la Docteure BIRON ANDREANI Christine
- Monsieur le Docteur THERON Alexandre



ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	GUI TER Pierre	NAVRATIL Henri
ALLIEU Yves	CAMU William	HEDON bernard	OTHONIEL Jacques
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	HERTAULT Jean	PAGES Michel
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	HUMEAU Claude	PELISSIER Jacques
ASENCIO Gérard	CIURANA Albert-Jean	JAFFIOL Claude	PETIT Pierre
ASTRUC Jacques	CLOT Jacques	JARRY Daniel	POUGET Régis
AUSSILLOUX Charles	COSTA Pierre	KLEIN Bernard	PUJOL Henri
AVEROUS Michel	COTTALORDA Jérôme	LAFFARGUE François	RABISCHONG Pierre
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LAMARQUE Jean-Louis	REBOUL Jean
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RIEU Daniel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE ROUX Jean-Louis	ROCHEFORT Henri
BANSARD Nicole	DOMERGUE Jacques	LESBROS Daniel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BILLIARD Michel	DUBOIS Jean Bernard	LORIOT Jean	SAINT-AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	DUJOLS Pierre	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Héliène
BLOTMAN Francis	DUMAZER Romain	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BONNEL François	ECHENNE Bernard	MARTY ANE Charles	SEGNARBIEUX François
BOULOT Pierre	FABRE Serge	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BOURGEOIS Jean-Marie	FRERE BEAU Philippe	MEYNADIER Jean	TOUITOU Isabelle
BOUSQUET Jean	GALIFER René Benoît	MICHEL François-Bernard	VIDAL Jacques
BRUEL Jean Michel	GODLEWSKI Guilhem	MION Charles	VISI ER Jean Pierre
BUREAU Jean-Paul	GUILHOU Jean-Jacques	NAVARRO Maurice	



Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	DEDET Jean-Pierre	MESSNER Patrick
BASTIEN Patrick	DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel	MONNIER Louis
BLANC François	GUILLOT Bernard	PREFAUT Christian
BONAFE Alain	HERISSON Christian	PUJOL Rémy
BOULENGER Jean-Philippe	JEANDEL Claude	REYNES Jacques
BOURREL Gérard	JONQUET Olivier	RIBSTEIN Jean
BRINGER Jacques	LANDAIS Paul	ROSSI Jean-François
CANOVAS François	LARREY Dominique	SCHVED Jean-François
CLAUSTRES Mireille	LE QUELLEC Alain	TOUCHON Jacques
COMBE Bernard	MARES Pierre	VOISIN Michel
DAURES Jean-Pierre	MAUDELONDE Thierry	ZANCA Michel
DAUZAT Michel	MILLAT Bertrand	
DAVY Jean-Marc	MAURY Michèle	

Docteurs Emerites

PUJOL Joseph

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DERUELLE Philippe	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie

Service de gestion des personnels

ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

Service de gestion des personnels

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LE QUINTREC DONNETTE Mogile	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VINCENT Thierry	Immunologie

PU-PH de 2ème classe

AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
BOMMART Sébastien	Radiologie et imagerie médicale

Service de gestion des personnels

CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DAIEN Claire	Rhumatologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LACHERETZ-SZABLEWSKI Vanessa	Anatomie et cytologie pathologiques
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOUBET Paul	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire



Service de gestion des personnels

ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STEPANIAN Alain	Hématologie ; transfusion
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

2^{ème} classe :

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

AMOUYAL Michel

2^{ème} classe :

FOLCO-LOGNOS Béatrice

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine



PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BAUCHET Luc (Neurochirurgie)
BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)
DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)
GAUDARD Philippe (Anesthésiologie-réanimation)
MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)
MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)
NOUGARET Stéphanie (Radiologie et imagerie médicale)
PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)
QUANTIN Xavier (Pneumologie)
ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)
VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé
RICHARD Bruno Médecine palliative

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire
BOULLE Nathalie Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère Génétique
CARRIERE Christian Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel Hématologie ; transfusion
RAVEL Christophe Parasitologie et mycologie

MCU-PH de 1^{re} classe

BRET Caroline Hématologie biologique
BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
CHIRIAC Anca Immunologie

Service de gestion des personnels

COSSEE Mireille	Génétique
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
GOUZI Farès	Physiologie
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
DEBOURDEAU Antoine	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DUPONT Chloé	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ENGELMANN Ilka	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FROUIN Eric	Anatomie et cytologie pathologiques
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; Gynecologie médicale
SOCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BECAMEL Carine	Neurosciences
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

Maitres de Conférences de classe normale

BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	Maieutique
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maitres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{ère} classe

COSTA David
OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

CARBONNEL François
MILLION Elodie



Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

BADIN Mélanie

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MINET Mathilde

SERAYET Philippe

URENA DORES Aurélie

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

DURAES Martha Anatomie

FAVIER Valentin Oto-Rhino-Laryngologie

GAVOTTO Arthur Pédiatrie

POULEN Gaetan Neurochirurgie

ROCH Benoît Pneumologie, addictologie

THERON Alexandre Pédiatrie

URSIC BEDOYA José Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie



PH chargés d'enseignements

AGUILHON Sylvain	CARTIER César	FILLOLS Mélanie	LE BIHAN Clément	PICOT Marie Christine
AKKARI Mohamed	CASPER Thierry	FLORI Nicolas	LE GUILLOU Cédric	POQUET Héléne
ALRIC Jérôme	CATHALA Philippe	FOURNIER Philippe	LE MOINE DONY Marie-Christine	PRIN Pauline
AMEDRO Pascal	CAZABAN Michel	FRANC Nathalie	LETERTRE Simon	PUJOL Sarah-Lise
AMOUREUX Cyril	CHALARD Kévin	GAILLARD Nicolas	LOPEZ Régis	QUANTIN Xavier
ANTOINE Valéry	CHARBIT Jonathan	GALMICHE Sophie	LUQUIENS Amandine	RAFFARD Laurence
ATTALIN Vincent	CHEVALLIER Thierry	GARNIER Sylvain	MAILLE Olivier	RAINGEARD Isabelle
BADR Maliha	COLIN Olivier	GENY Christian	MANDOUL Caroline	RAPIDO Francesca
BAIS Céline	CONEJERO Ismael	GERONIMI Laetitia	MANZANERA Cyril	RAY Valéry
BARBAR Saber Davide	CONSEIL Mathieu	GINIES Patrick	MARGUERITTE Emmanuel	RIBRAULT Alice
BASSET Didier	CORBEAU Catherine	GONON DEMOULIAN Raphael	MARTIN Lucille	RICHAUD-MOREL Brigitte
BATIFOL Dominique	COROIAN Flavia-Oana	GOULABCHAND Radjiv	MATTATIA Laurent	RIDOLFO Jérôme
BATTISTELLA Pascal	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric	MAZARD Thibault	RIPART Sylvie
BELL Ariane	COUTUREAU Juliette	GRIVET Benjamin	MEROUEH Fadi	ROBERT Pierre
BENENATI Syvain	CUNTZ Danielle	GROSSIN Delphine	MESTREGODIN Sandrine	RONGIERES Michel
BENNYNS Karim	DAVID Aurore	GUEDJ Anne Marie	MEUNIER Lucie	ROULET Agnès
BERNARD Nathalie	DE BOUTRAY Marie	HEDON Christophe	MEYER Pierre	RUBENOVITCH Josh
BERNIER Maud	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	HENRY Vincent	MICHEL Moïse	SANTONI Fannie
BERTCHANSKY Ivan	DEBIEN Blaise	HIRECHE Kheira	MILESI Christophe	SASSO Milène
BIBOULET Philippe	DEGRAVI Lauriane	INGHILLERI Marie-Laure	MONET Clément	SCHMITT David
BIRON-ANDREANI Christine	DELPONT Marion	JAMMET Patrick	MORAU Estelle	SCHULDINER Sophie
BLANC Brigitte	DENIS Héléne	JEDRYKA François	MORQUIN David	SEGURET Fabienne
BLANCHET Catherine	DEVILLE de PERIERE Gilles	JREIGE Riad	MOSER Camille	SENESSE Pierre
BLATIERE Véronique	DI CASTRI Alberto	JULIER Ingrid	MOUSTY Eve	SERRE Jean-Emmanuel
BOGE Gudrun	DJANKIAN Flora	KADERBAY Akil	MOUTERDE Gaël	SKALLI El Medhi
BOURRAIN Jean Luc	DUCROCQ Vincent	KINNE Mélanie	NOU HOWALDT Monira	SOLA Christelle
BOUYABRINE Hassan	DUNYACH-REMY Catherine	LABARIAS Coralie	ORY Jérôme	SOUKSI MEDIONI Isabelle
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	ESTRIC Clémentine	LABORDE Caroline	PANTERA Eric	SOULLIER Camille
BRISOT Dominique	FAIDHERBE Jacques	LACAMBRE Mathieu	PERNIN Vincent	STEPHAN Robin
BRONER Jonathan	FATTON Brigitte	LARCHER Romaric	PERRIGAULT Pierre François	STOEBNER DELBARRE Anne
CAIMMI Davide Paolo	FAURE Elsa	LAURENT Jérémy	PEYRON Pierre-Antoine	SURCIN-TSEKOURAS Nicolas
CARR Julie	FILLERON Anne	LAZERGES Cyril	PICARD Eric	SZAFORS Paulina
TALEB ARRADA Ikram				

Service de gestion des personnels

TARUFFI Floriane

TEOT Luc

TER SCHIPHORST Adrien

THIRION Marina

TUNEZ Virginie

VACHIERY-LAHAYE Florence

VERNES Eric

VIALA Maurice

VINCENT Laure

WAGNER Laurent

WALTHER LOUVIER Ulrike

WILLEMS Marjolaine

ZERKOWSKI Laetitia



Remerciements

Aux membres du Jury,

Alexandre, tu as été un directeur de thèse exceptionnel. Merci de m'avoir permis de travailler avec toi, et de m'avoir si bien accompagnée comme tu l'as fait au cours de ces derniers mois. Merci pour tes conseils, ta disponibilité à toute épreuve (certes les horaires Espagnols ont peut-être aidé), et de m'avoir initiée au monde de la recherche. J'ai aussi une pensée pour mon semestre en onco-hématologie, où on s'est quand même bien poilés, et où je me souviens que tu avais à cœur de transmettre ton savoir (entre deux canulars téléphoniques). Je suis heureuse de savoir que tu seras bientôt officiellement universitaire, tu as ça dans le sang. J'espère recroiser souvent ta route professionnelle, ou autour de cette bière que je te dois toujours.

Dr Biron Andréani, merci d'avoir répondu par la positive lorsque je vous ai proposé de participer à ce Jury de Thèse, merci pour votre présence aujourd'hui, et vos conseils avisés.

Pr Jeziorski, merci d'avoir accepté d'être le Président de mon Jury, c'est un honneur. Merci pour l'accompagnement bienveillant que vous apportez à tous les internes de pédiatrie, pour transmettre votre savoir, pour votre écoute, pour vos conseils tout au long de ces années d'internat. C'est vous qui m'avez conseillé la première fois concernant la dermatopédiatrie, et qui portez aujourd'hui mon projet pour qu'il puisse se réaliser, et pour ça je vous remercie sincèrement du fond du cœur.

Aux patients et à leur famille, merci de la confiance que vous m'avez accordée, merci pour tous les grands moments d'Humanité que j'ai vécu à vos côtés.

A mes co-internes de promotion,

Enorme big up à la promotion la plus stylée jamais enregistrée dans l'histoire de la pédiatrie à Montpellier ! J'aurais aimé passé en stage avec chacun d'entre vous parce que vous êtes tous incroyables, doués, et drôles. Je vous admire tous, dans le travail et dans la vie.

Margot, merci pour ton sourire radieux et ta bonne humeur constante, pour ce semestre de fou à Perpè, et merci à l'avance pour tous les avis endoc que tu me donneras. **Alexia**, tu passes ton temps à te marrer et c'est toujours un plaisir de se marrer avec toi. Merci pour tous ces plannings de garde... **Anne**, sous des airs de fille sage tu es certainement la moins sage d'entre nous, c'est toujours rocambolesque les soirées avec toi et j'adore ça. **Jorys**, je te souhaite d'être pédiatre réanimateur, et que tu t'épanouisses dedans. Merci d'avoir vendu la mèche de l'écouvillonnage... **Clément**, merci d'être cette personne posée, calme et gentille avec qui c'est toujours agréable de discuter. **Pauline**, tu es encore plus stylée depuis que je sais que tu retapes ta maison ! Merci d'être toujours ultra sociable, sympa et drôle. Tu pourras compter sur moi quand il s'agira de ramasser les olives de tes arbres. **Laure-Alice**, un petit coup de cœur aux transmissions des étages, confirmé grâce à ce week-end à Annecy, je pense qu'on gagnerait à se voir plus souvent.

A mon tout premier stage, aux soins intensifs néonataux,

Je garde un souvenir tout particulier de ce premier stage, parce que c'était le premier, mais surtout parce que j'ai été accueillie dans une équipe incroyable, aux côtés de laquelle j'ai appris énormément, une équipe qui m'a tenue par la main puis lâchée de la façon la plus smooth qui puisse, et au sein de laquelle j'ai beaucoup rigolé. Merci à toute l'équipe de néonatalogie et de réanimation pédiatrique. Merci à Colonel **Renaud**, tu as été d'une pédagogie incroyable, toujours avec bienveillance et humour. Merci à **Laurène** d'avoir exigé rigueur et efficacité, et d'avoir toujours pris le temps d'expliquer les choses. Merci d'avoir essayé d'apprendre la langue des jeun's, c'est pas claqué au sol ça. Merci à **Chloé**, pour ta gentillesse, ta patience avec nous et ta constante bonne humeur. Merci à **Damien** et à **Anais** d'avoir été avec nous au tout début, merci d'avoir tenu le coup avec vos 3 balais qui débutaient dans la ruche. Merci aux co-internes, **Amélie** et **Manon**, tic et tac, vous avez toujours été de bons conseils et soucieuses pour nous les néo, **Marion**, **Solenn** et **Morgane**.

A l'équipe de gastro-pédiatrie,

Merci à **Laura**, **Pauline** et **Mathilde** pour ce que vous m'avez appris. Merci à **Juliette** d'avoir été là, pour toutes nos discussions de voyages et d'aventures dans le bureau, pour le soutien que tu as été.

A l'équipe d'onco-hémato-pédiatrie,

Merci à toutes les puéricultrices et auxiliaires pour votre gentillesse et votre accueil. **Pr Sirvent**, vous m'avez fait voir la médecine avec beaucoup d'humilité et de philosophie. Je le garde en moi depuis, et je vous en remercie. **Tasnine**, merci pour ta gentillesse, pour tout ce que tu m'as appris, et pour tes pétages de câbles sur l'hôpital public, on s'est bien marrée. **Marie**, tu fais partie de ces médecins inspirants que j'ai rencontrés, de ceux à qui on aimerait

ressembler. Merci pour tout ce que tu m'as transmis, aussi bien ton savoir médical qu'Humain. **Aziz**, merci d'être cette force tranquille qui me laissait m'affoler sans broncher. Merci pour ces quelques mois partagés dans le bureau, tu m'as beaucoup appris, et j'ai beaucoup rigolé avec toi.

A l'équipe de dermatologie,

Je suis profondément reconnaissante de l'accueil que vous m'avez fait et de tout ce que j'ai appris à vos côtés. **Pr Bessis**, ça a été un réel honneur de travailler avec vous. Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous m'avez transmis, merci de m'avoir initiée à la dermato-pédiatrie comme vous l'avez fait, avec passion et bienveillance. J'espère avoir la chance de continuer d'apprendre à vos côtés. **Laura**, j'ai également énormément appris avec toi pendant le stage mais aussi depuis, grâce à nos échanges réguliers. Merci d'être à la fois mentor, collègue et amie. J'espère pouvoir continuer à travailler avec toi (et continuer à partager la génance du studio d'enregistrement). **Manon** et **Maëva**, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Mes co-internes adorés, merci pour tout ce que vous m'avez montré et expliqué, j'ai eu énormément de chance d'arriver dans une team aussi géniale que la vôtre. **Rémi**, merci pour ta naïveté, ça m'aura valu plusieurs fous rires. **Lucas**, merci d'avoir été toujours aussi gentil, attentionné et enrhumé. **Louise**, merci pour tous les fous rires partagés, merci d'être aussi drôle et toujours gentille.

A l'équipe de pédiatrie générale:

Merci à **Sarah**, aussi rigoureuse que fun, aussi compétente que gentille. Merci à **Aurélia**, pour tout ce que tu m'as appris. Merci à **Marie-Gab**, pour tes blagues parfaitement à point en staff du jeudi, et de m'avoir sauvé de quelques RCP... Merci à **Muriel** pour la bienveillance que tu portes pour les internes. Merci à **Florie**, la meilleure des cheffes de clinique. Je t'admire pour ta droiture, ta justesse, mais aussi parce que tu es juste trop forte. Merci pour ta bienveillance et ta gentillesse infinies, et pour les quelques gaffes qui nous auront bien fait rire. Merci à **Marion**, grande Professeur d'hématologie mais surtout grande DJ, toujours là pour prendre soin de ses petits internes. J'espère que tu n'auras plus de souci pour trouver le ballon.

A l'équipe de Neuro-pédiatrie:

Mention toute particulière à l'incroyable équipe paramédicale: **Sylvie, Stéphanie, Aurore, Flavie, Sandrine, Patrick, Amélie, Sonia, Nawel, Marion, Lison, Nathalie...** Merci pour tout, vous avez été incroyables. Merci de m'avoir autant fait rire pendant ces 6 mois, c'était mémorable.

Merci à **Pr Rivier**, pour votre présence dans le service mais aussi pour l'accompagnement des internes que vous réalisez avec beaucoup de bienveillance. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Il y a peut-être une chose sur laquelle vous méritez toutefois de vous améliorer, c'est le tire au nerf. A part ça vous êtes parfait. Merci à **Maxime** d'avoir été là pour nous apprendre à faire des canulars à tout le monde. Et aussi parce que tu nous as appris des trucs de neuro-pédiatrie quand même. C'était trop cool de travailler avec toi. Merci **Pierre** pour avoir lancé l'Enigma, et pour ta présence en stage tsais. Merci à **Florine**, tu as été une DJ exceptionnelle, aucun doute que tu seras une super cheffe de clinique. Merci d'avoir partagé avec nous ta vie de kéké.

Arthur, je ne te remercie pas pour toutes les caisses que tu as lâchées dans le bureau médical. Ça n'empêche que je suis trop heureuse d'avoir passé ce stage avec toi. J'ai adoré toutes nos petites attentions de cafés ou de regards solidaires pendant les staffs... Tu es vraiment un chouette type, je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite, et de boire des coups ensemble pour débriefer de tout ça.

Agathe, merci d'être la personne haute en couleurs que tu es. C'est pas facile de vivre chacune de ses émotions à 200%, mais je sais que tu trouveras ta voie, quelle qu'elle soit en finalité, et que tu seras heureuse. Merci d'avoir été aussi drôle, merci pour tous les fous rires qu'on a eu, pour tous ces échanges sur la vie, pour toutes ces séances de commérages. J'ai trop aimé être en stage avec toi et j'espère qu'on pourra remettre ça. N'oublie pas ce qu'on a vécu ensemble le jour où tu auras 2 places au premier rang pour aller te voir en ballet à l'Opéra de Paris.

Tanguy, tu es pour moi ce que Tic est à Tac. Merci d'être une personne aussi solaire. J'ai adoré passer ce stage avec toi, partager les craquages de fin de journée (ou de début). Tu as égayé nos journées, tu m'as montré jusqu'où la gentillesse pouvait aller (elle va loin, très loin, la salo..). Je suis trop heureuse parce que je sais que ce stage n'a été que le début d'une amitié naissante et prometteuse. Merci beaucoup, gros bisous !!
Big up à **Camille**. Et à Baby **Pierre**.

A mes amis,

Yann, voilà plus de 20 ans qu'on se suit. Depuis nos premiers cours de solfège, tu as toujours été un ami fidèle sur lequel je peux compter. On ne se voit pas aussi régulièrement que ce que j'aimerais ces dernières années, mais tu gardes une place toute spéciale dans mon cœur.

Ma Joséphine, quelle belle amitié. Une chance qu'on n'ait pas fini obèse, après tous ces gouters gargantuesques chez toi. Je n'oublierai jamais à quel point tu m'as soutenue pendant mes longues années de médecine. Je t'admire pour ce que tu es devenue aujourd'hui, une grande violoniste, modèle d'ambition et de persévérance, je t'admire pour la hargne que tu as sur la vie, et pour le positivisme dont tu fais preuve. Je n'ai que des bons souvenirs à tes côtés, et j'espère en avoir encore plein d'autres.

Ma petite Marie, qui l'eut cru qu'un cours de théâtre à Miribel fasse naître cette belle amitié que nous avons ? J'ai adoré mes années lycées avec toi, à base de premières fois, de beaucoup de rires et de malbouffe. Aujourd'hui on a bien changé, mais on est encore amenée à se suivre dans beaucoup d'autres aventures en Suisse, à Montpellier ou ailleurs (En Norvège très bientôt ?). Merci d'avoir autant pris soin de notre amitié pendant toutes ces années. Merci pour ce goût du voyage et de l'aventure que tu créer chez moi. Merci d'être l'exemple vivant du "quand on veut on peut, suffit de se sortir les doigts".

Jean, on peut dire qu'on s'est retrouvé récemment, pour mon plus grand bonheur. J'espère pouvoir partager avec toi encore beaucoup d'autres escapades en montagne ou ailleurs, et échanger encore de longues heures sur la gastronomie. Merci pour ce côté bon vivant que j'adore.

Ma Charlotte, tu es mon rayon de soleil. Merci pour toutes ces discussions existentielles d'adolescentes qui, j'en suis convaincue, ont façonnées celle que je suis aujourd'hui. Merci d'être aussi drôle, aussi crue, aussi pétillante et aussi sensible. Merci pour le bien que tu fais à mon esprit. Je suis fière d'être ton amie. J'espère de tout mon cœur que tu trouveras toi aussi ta voie, même si je n'en doute pas, parce que tu es une Queen, et que de toute façon, entre nous, tu as déjà réussi. Quoi qu'il arrive, sache que je serai toujours là pour toi.

Ma Mathou, je t'aime pour ta philosophie "on a qu'une vie", et tu as bien raison. Merci d'être là, d'avoir été là depuis notre rencontre. Notre coloc a été à l'image de notre amitié, un cocon d'amour et de kiff. Merci d'être cette amie avec qui je n'ai besoin de rien d'autre qu'une bonne (ou pas d'ailleurs) bouteille de vin et de plusieurs heures devant nous pour discuter de tout et de rien. Je t'admire pour ta facilité à vivre, à te laisser porter, à faire confiance, pour la joie de vivre que tu portes en toi et que tu partages avec ceux que tu rencontres. Tu es une amie en or, merci de bien vouloir rester près de moi encore longtemps.

Mon Jeannot, merci d'être une si bonne amie. De la coloc improvisée dans mon studio, à ces innombrables soirées (très) arrosées, à Vergerbe (gravé à jamais dans ma mémoire), à l'Erasmus, à ton soutien infailible dans la préparation du concours, et tout particulièrement à ce premier confinement vécu ensemble, à ces rendez vous à Grenoble ou à Montpellier, à la Corse, la Bretagne, l'île de Ré, le Maroc, la Grèce, la Bulgarie... Merci pour tous ces moments de qualité, merci pour toutes nos discussions plus ou moins profondes, merci pour ton humour si particulier. Je t'aime fort.

Merci à **Marco**, de si bien t'accompagner, d'avoir été notre sherpa en Bretagne (j'espère que tu es prêt pour la prochaine édition), de manger plus que moi (ça me fait du bien à l'esprit, et

cette qualité est rare de nos jours). Je suis heureuse de t'avoir rencontré, vivement tout ce qui nous reste à vivre ensemble.

A Rachnouf, la plus belle des... Ma petite Raph, merci d'être aussi graveleuse que moi, mais toujours avec classe. C'est fou que les soirées de P2/D1 n'aient pas eu raison de nos âmes. J'en garde mes meilleurs souvenirs, avec toi ma copine de teuf, jamais la dernière pour finir en 2. A nos débuts plus souvent saouls que sobres a suivi notre préparation du concours. Encore une fois, tu as été un pilier pour moi dans ces années. Merci pour ta simplicité, ta gentillesse, merci de prendre soin de notre amitié comme tu le fais. Merci pour cette leçon de vie que tu m'as donnée, je n'oublierai jamais la force et le courage dont tu as fait preuve. Je regrette qu'on ne se voie pas plus souvent, je t'aime fort.

Ma Riri, notre amitié s'est construite sur les bases solides de l'entre-aide, et de la confiance, et c'est ce qui la rend si robuste. Merci pour ces fous rires dans les couloirs du Cha, je garde un très bon souvenir de notre externat. Merci de prendre soin des gens qui t'entourent, d'être soucieuse, présente, de ne jamais rater une date ou un événement important. Je t'admire pour ça, j'espère que je te le rends suffisamment bien. J'aimerais qu'on se voit plus, mais quoiqu'il arrive tu resteras ma Riri d'amour un peu barjot que j'aime fort.

P.S Je n'oublierai jamais ces quelques semaines confinées chez toi. Merci à **Marin, Louison**, et **Sandro** pour cette magnifique cohabitation. Big up à **Odile**.

A Prin, merci d'être ce bon vivant fêtard et torturé que tu es. Je t'aime comme ça ne change pas. J'espère que je serai invitée dans ta maison isolée en Bretagne, et que tu seras heureux, que tu sois médecin généraliste, urgentiste, psychiatre, berger, fromager, ou tout ça à la fois. Merci pour ces discussions artistiques, politiques et intimes, j'adore nos moments ensemble et je t'adore toi.

Val, merci d'avoir été mon prof de guitare, merci de m'avoir initiée à l'impro. Je suis heureuse d'avoir partagé ça avec toi, et heureuse de savoir que tu continues dans le théâtre (entre autres). Merci pour ces soirées d'externat mythiques, et d'être toujours cette personne décalée que j'adore.

Mathilde, la meilleure des carrés. Je ne te remercierai jamais assez pour l'aide et le soutien que tu m'as apporté en PACES. Merci pour ton côté réac' bobo croix-roussienne, je pense qu'on partage cette passion commune de la bobo-tude. Merci d'être toujours aussi gentille, de toujours porter ton beau sourire, et d'être cette femme forte et affirmée. C'est toujours un bonheur de te voir. J'aimerais partager plus de moments avec toi, j'ai hâte de venir te rendre visite à Poitiers.

Jeff, mon ami à la mâchoire la plus carrée. Merci d'être un si bon copain de soirée mais aussi de journée, merci de m'instruire de toutes tes recherches wiki. J'adore tous les moments passés ensemble, j'espère qu'il y en aura encore plein d'autres.

A tous les 154pélo, merci de me suivre au bubble foot, au trampoline park, en chasse aux poképotes, en jeu de piste, en chasses aux oeufs... Je sais combien ça vous coûte.

Elisa, un coup de foudre au premier regard. Tu es mon pilier dans l'internat et dans la vie. Merci d'être une compagne de soirées hors du commun, animée d'une folie douce sur la dance floor. Merci d'être cette co-interne exceptionnelle avec qui j'ai vécu mes premiers pas dans la pédiatrie dans un stage qui restera à jamais gravé dans ma mémoire. Merci d'avoir été cette coloc' souriante, amoureuse des bonnes choses simples de la vie. Merci d'être une alliée et une adversaire diabolique sans pitié aux jeux. Merci d'être cette femme à la sérénité communicative. Merci d'être une copine de voyage, de vacances, et de manière générale, de beaux moments de vie. Merci d'être un soutien dans toutes mes aventures et idées farfelues. Si un jour je dois cacher un cadavre, sache que je ferai appel à toi.

Antoine, merci de me faire cette tarte à la merde une bonne fois pour toute. Tu auras la suite de tes remerciements une fois que ça sera fait.

Fransex, je suis trop fière et honorée d'avoir un ami descendant direct de la dynastie des Capet. Merci pour ces 2 stages à tes côtés, mais aussi pour toutes ces soirées jeux, je n'ai que de bons souvenirs avec toi. Merci pour ton flegme et ton sarcasme que j'adore. Merci d'être cette personne toujours gentille, attentive, bienveillante, et soucieuse de ses proches. Merci de nous rassembler. Tu vas être un excellent cardio-pédiatre, et surtout tu auras plein de moula et tu pourras nous re-inviter à Annecy. A tous les prochains moments passés ensemble, j'ai hâte.

Maëlle, un savant mélange de gentillesse et de fun. Merci d'être là, c'est toujours un grand plaisir de te voir.

Ma Camémé, un fruit bien mûr au goût de miel. Ta légèreté et ta joie de vivre te subliment et me fascinent. Merci d'être cette amie à l'élan vital infini (et je pèse mes mots). Merci d'être toujours là pour les meilleurs moments comme les moins bons, merci d'être une star du karaoké et du play back, merci pour tout l'amour que tu donnes autour de toi. Je t'aime fort.

Herminata, 1m53 de fun. Merci de me faire rire comme tu le fais, d'être toujours partante pour une bière de plus. Merci d'être une amie aussi attentive, empathique et pleine d'amour. J'ai de la chance de t'avoir dans ma vie. Je t'aime fort.

Léop, merci pour tous les poissons que tu n'as pas pêché. Merci pour cette tête ébahie au sourire sincère et heureux. Merci de répondre toujours présent, que ce soit pour faire la fête, pour nous rassembler, ou pour être un peu sérieux de temps en temps. Enfin, merci de ne jamais remettre ce jogging orange, aussi affreux que... gênant.

Elsie, la plus belle des Sasa, merci pour ton rire si communicatif, ta bonne humeur infinie, tes démonstrations de dragues en direct live, et d'être toujours là pour un petit....shot ??? J'adore tous les moments passés ensemble, y compris ceux dont je ne me souviens pas.

Armelle, on ne peut pas dire qu'on partage ni l'amour des formules 1, ni celui des soirées au PZ, soit environ 95% de ta composition. Et pourtant, je t'adore. Merci de me faire autant rire, d'être aussi spontanée, merci pour ta désinvolture, merci d'être là.

Inès, à l'image de ce t-shirt qui te va si bien, merci d'être aussi choupi qu'harcore. Tu es quelqu'un qui fait du bien, d'une gentillesse extrême qui répond toujours présente pour les autres.

Imen, merci d'être branchée sur 4000 volts et pour cette démonstration de fast life au quotidien. Merci d'être aussi dévergondée même si toi tu te vois comme une diva, quelque part tu en es peut-être une. Merci pour tous les moments partagés ensemble.

Illies, l'homme des mille-et-unes vies. Merci d'être notre papa ours, merci d'être toujours chaud pour tout, pour ton rire communicatif. Merci d'être un ami droit et juste. Je ne me lasserai jamais de découvrir encore et encore les milles vies que tu as vécues à travers tes anecdotes.

Antoine, j'y ai repensé, et en vrai même sans tarte à la merde je te dois bien des remerciements. Parce que tu es un ami en or, parce que tu es là pour tes amis et que tu as un cœur gros comme ma..., parce que tu es le plus drôle d'entre nous (si si), parce que tu es d'une gentillesse infinie, parce que ton but dans la vie c'est de faire plaisir aux autres, à travers tes blagues, tes bons plats, tes soirées jeux, et ça c'est ouf. Tu sais, tu n'as pas besoin de faire tout ça pour être aimé, tu te suffis à toi même, et j'espère que tu en as conscience. Je t'aime fort. Change rien (sauf peut-être cette lombalgie chronique).

Caca, meeeeeec t'es incroyaaaable. Merci pour ce semestre de folie à Perpignan, pour toutes les soirées partagées. Merci d'être ce pote aux lunettes de vitesse, sensible malgré tout, c'est ce que j'aime chez toi.

Valoche, ma petite Valoche, merci d'être la fêtarde que tu es, je n'ai que de beaux souvenirs de nous dansant jusqu'au petit matin. Merci d'être aussi forte mais aussi pleine de questionnements, ça me rassure de savoir que même les femmes comme toi peuvent douter. Merci d'être une amie avec qui on peut parler de tout. Je t'aime fort. (PS, en + t'es trop belle).

Jérémy, on est lié par plein de choses. Tes racines Marocaines font échos aux miennes Algériennes. Ton gout pour le cinéma, la lecture, l'art nous offrent de belles discussions et de beaux débats. Toute ta complexité intérieure me renvoie à la mienne, et cette facilité avec laquelle tu t'exprimes rend tous nos échanges riches. Tu t'affirmes dans nos différents et ça m'enrichie. Tu es un ami plein de surprises, drôle et spontané. Bref, j'adore qui tu es, change pas.

Lisa, merci pour tous tes conseils vegansandéchetmadeinfrance, merci pour ton franc parlé que j'adore, et d'être aussi bonne vivante. Les discussions qu'on a sont toujours très sincères, et j'espère qu'il y en aura encore plein. (Merde pour demain).

Cyssou, je suis tellement heureuse d'avoir pu te rencontrer dans ce semestre de folie à Perpignan. On a partagé des sacrées expériences musicales, mais aussi plein de fous rires, et plein de discussions plus ou moins sérieuses. Depuis, chaque fois qu'on se croise tu me fais toujours cet effet de joie de vivre communicative. Je t'adore.

Ma Maria, merci d'être la personne exceptionnelle que tu es. Merci de recevoir tous mes états d'âme avec sagesse, justesse, et empathie. Merci d'être autant un soutien dans ma vie. Merci d'être aussi inspirante, tu es une artiste talentueuse et multifonction que j'admire

énormément. Merci de partager avec moi aussi bien les sorties culturelles, sportives, gustatives, ou arrosées. Merci de me faire sentir importante et fière de moi. J'espère être à la hauteur de tout ce que tu m'apportes. Je t'aime fort.

Céline, la cerise sur le gâteau de cet internat. De co-interne tu es devenue une grande amie. Parce que tu es entière et j'adore ça. Et aussi parce que tu es hyper drôle. Et aussi parce qu'on rigole quand même bien. Et aussi parce qu'on parle de tout, et aussi parce que je sais pas pourquoi mais tu as ce truc en toi qui me dit « tu peux compter sur moi », et aussi parce que tu es un peu barjot. Merci de m'accompagner depuis pas si longtemps, mais pour encore beaucoup d'années. Jusqu'à ce qu'on soit vieilles. Ou mortes.

Céline, Maria, merci pour le fan club.

Rémi, tu es quelqu'un de super, j'adore passer des moments avec toi, j'espère qu'on aura l'occasion d'en passer plein d'autres.

Merci aux copains pour qui je suis la pièce rapportée la mieux intégrée de toute les pièces rapportées : **Adrien** notre guide de randonnée, **Fanny** ta voix est sublime, **MC** ma compagne de soirée, **Thibo** tes rots sont très très impressionnants, **Sam** j'admire ton talent de guitariste, **Tarmika** merci pour ta gentillesse, **Gus** jsais pas comment quoi dire, **Alice** ton rire est communicatif, et **Martin** merci d'être le plus shlag, **Toto** on a toujours des discussions intéressantes, **Léo** merci d'être Groléo, **Renoud** quel kiffeur, **Ewen** pour ton talent d'écriture de beaux discours. Je vous adore.

A l'improvisation, qui m'accompagne, qui me tient et qui me fait mûrir; à mes improvisateurs préférés :

A Elodie, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir introduite au monde de l'improvisation comme tu l'as fait, avec amour et bienveillance. Je te dois beaucoup. J'espère avoir encore tout un tas de moments d'improvisation à tes côtés.

Christelle, c'est toujours un immense plaisir de te voir à l'improvisation ou à l'occasion d'un apéro. On a fait nos premiers pas ensemble, et ils resteront pour toujours dans mon cœur.

Ludo, merci pour tous les moments d'impros partagés. Tu me fais mourir de rire. Merci d'être toujours autant de bonne humeur, et toujours intéressé par les gens qui t'entourent. C'est un plaisir d'avancer avec toi.

Bruce, merci pour ta force tranquille vraisemblable en impro et dans la vie. Tu es un super comédien avec qui je sais que c'est toujours un grand plaisir de jouer. Merci d'essayer de continuer à ramener du monde au Broc, peut-être qu'un jour tu y arriveras pour de bon ;).

Johanna, tu es magnifique. Merci pour ta spontanéité, merci de rigoler à longueur de journée, avec ton rire tellement....particulier. J'adore jouer avec toi, ma copine d'impro, ma gars-sûre en cours ou sur scène.

Morgan, merci de nous avoir accueilli comme tu l'as fait, moi et mes compatriotes du jeudi, dans La Cave. Merci pour tous ces moments d'impro extraordinaires.

Théo, grâce à toi on peut dire que je m'y connais en "génération Z". Tu es une belle personne, je sais que tu trouveras la voie qui te permettra de t'épanouir. Merci pour tous les moments d'impro que tu nous fais vivre avec ton énergie débordante et tes 150 idées à la seconde.

Vincent, big up pour les trajets. Merci d'être certainement le plus assidu d'entre nous, merci de déborder d'idées pour faire avancer la troupe. Tu es un comédien avec beaucoup de talent, c'est toujours trop bien d'improviser (et de faire de l'acting) avec toi. Merci pour cette expérience incroyable "derrière une caméra".

Hugo, tu as été une super rencontre artistique et amicale. J'admire ton talent d'improvisateur qui est extra, ton sens de l'humour et de la répartie, que ce soit en impro ou au bar.

A ma famille,

Maman, merci pour ton soutien inébranlable. Merci d'avoir toujours su me pousser sans jamais me brusquer, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir aidé à grandir et à devenir ce que je suis aujourd'hui. Merci pour ce regard fier et plein d'amour que tu portes sur moi. Je t'aime à l'infinie.

Papa, les mots tendres n'ont jamais été trop notre truc, mais les pinces à sucre, les prisons, les excursions forcées à la mer en Algérie, et ces bons petits plats que tu nous cuisines quand on revient à la maison parlent pour nous. Merci d'être là, d'être un soutien dans ma vie. Je suis fière d'avoir un papoune comme toi. J'aimerais te le dire plus souvent, mais sache que je t'aime à l'infinie.

A vous 2, mamounette et papoune, merci du foyer que vous avez créé et grâce auquel je me sentirai toujours en sécurité.

Roxane, ma grande sœur. Toutes nos bêtises étant petites, toutes les fois où tu m'as fait dormir au pied de ton lit sur un mouchoir en papier, toutes les fois où on s'est disputées puis rabibochées, toutes les fois où on s'est couvertes des parents, aidées et entre-aidées, et toutes ces heures passées devant des télé-réalités. Tous les coups durs de la vie, mais aussi tous les plus beaux, toutes les étapes passées de l'une et de l'autre, tu as toujours été là. Aujourd'hui tu es une jeune femme épanouie, certainement plus intelligente que la moyenne, affirmée, aussi forte que sensible, mais surtout tu es ma sœur d'amour et je suis trop fière de toi. Je serai toujours ta petite sœur qui essaie de te piquer 2-3 vêtements si possible, mais sur laquelle tu pourras compter pour toujours.

Ismaël, mon petit frère. Pour toutes tes histoires imaginaires de petit garçon que tu nous racontais à table, toutes ces fois où tu t'es "laissé" déguisé en Ismaela..., ces innombrables fous rires, les batailles de pieds, les sketches en boucle d'Elie Kakou... Merci d'avoir été le clown de la maison, tu nous as tous égayés au quotidien. Aujourd'hui, j'admire le chemin que tu as parcouru, j'admire ta capacité d'adaptation, ta sociabilité, ton fluant anglais, tes goûts musicaux et tes opinions affirmées, ton titre de doctorant, mais surtout la personne gentille, bienveillante et pleine d'amour que es, et ce statut de petit frère auquel tu fais honneur. Je suis trop fière de toi. Je serai toujours ta grande sœur qui essaie de te protéger, et sur laquelle tu pourras compter pour toujours.

Tata, je n'ai pas les mots. On a eu tellement de chance tous les trois de t'avoir dans nos vies. Je ne peux plus te sentir, mais je te porte en moi à chaque instant. Tu nous manques terriblement.

Gilles, ensemble on fera vivre le souvenir de ta maman, de ma Tata, pour toujours.

A la famille d'Algérie, pour tous ces étés passés ensemble depuis qu'on est petits, merci d'être ce cocon de gentillesse (et de mets délicieux). Merci pour l'ouverture d'esprit que vous m'apportez. **Mamie**, je regrette de ne pas pouvoir m'exprimer dans ta langue, je te promets que je changerai ça. Merci pour ta douceur. **Souad**, toutes ces parties de cartes, ces nuits blanches avortées et nos longues discussions rendent notre relation toute particulière, je ne veux jamais que ça change. **Sabi, Hassan**, vous vous pliez en 8 à vous deux quand on vient, merci pour ces beaux moments en famille que vous nous offrez. **Kamel**, je refuse d'accepter

que tu sois plus grand que moi, mon petit Kamou qui était si petit il n'y a pas si longtemps. **Boubi**, ma fille wallah tu auras un grand avenir, qui sait, future consœur chirurgienne ? Merci pour ces leçons d'arabe improvisées et de me faire toujours beaucoup rire. Ma **Naïma**, sous tes airs de jolie petite fille se cache une vraie coquine, intelligente, rigolote et malicieuse. Je n'oublierai pas de te citer si un jour je perce en temps que danseuse sur TikTok.

A Francine, merci d'avoir été ma marraine. Merci d'avoir été un modèle de liberté, de m'avoir transmis ta sensibilité artistique. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse, et toute l'attention que tu m'as apportée. Je garde bien profondément dans mon cœur ce regard bleu doux et rieur que tu avais. Tu me manques.

A Jean-Bernard, merci d'être là, toujours bienveillant, gentil, et de bons conseils quand il s'agit d'aventures. On a de la chance de t'avoir.

Christine, pour ta joie de vivre communicative et ta présence depuis toujours à mes côtés. Je garde précieusement mes souvenirs de **Nicolas**, mon parrain en or.

Jordane, merci pour tout.

J'ai à la fois envie que le temps s'arrête, et à la fois j'ai hâte de vivre tout ce qui nous reste à vivre ensemble. Je pense que c'est la définition du bonheur. Je retombe amoureuse de toi tous les jours, parce que la façon dont tu me regarde m'apporte confiance et fierté, parce que tu me redresses le menton fasse à mes doutes et mes peines, parce que l'amour qu'on s'apporte tous les jours rend l'avenir serein, parce que le gout de tout ce qu'on partage est décuplé, justement parce qu'on le partage ensemble. Je t'aime.

Préambule

L'hypoprothrombinémie (HP) acquise de l'enfant est une entité rare et peu connue des praticiens. Elle peut survenir dans des degrés de sévérité variable, allant de manifestations pauci-symptomatiques à des présentations cliniques sévères avec notamment des hémorragies graves.

L'HP acquise correspond à un déficit en prothrombine (Facteur II), résultant de la présence d'anticorps anti-facteur II. Les anticorps anti-facteur II sont des anticorps anti-phospholipides qui apparaissent par mimétisme épitopique et qui sont associés aux anticorps lupus anticoagulant (LAC) formant ainsi le syndrome lupus anticoagulant-hypoprothrombinémie (LAHPS). Le Facteur II est une protéine pro-coagulante majeure intervenant dans la cascade de la coagulation. Son déficit est responsable de saignements parfois sévères, pouvant engager le pronostic vital.

Nous savons que les anticorps LAC peuvent apparaître transitoirement en contexte post-infectieux, ou bien s'inscrire dans une maladie auto-immune, notamment le Lupus Erythémateux Disséminé (LED). Dans la littérature, nous observons que le LAHPS survient en contexte post infectieux majoritairement chez les petits enfants et dans une forme le plus souvent peu sévère, ou bien en contexte de maladies auto-immunes plutôt chez les grands enfants et adolescents avec des tableaux cliniques souvent plus sévères.

La littérature sur le LAHPS reste cependant incomplète. Seulement une centaine de cas pédiatriques est recensée dans la littérature. Les études publiées sont uniquement descriptives, comprenant des Cases reports ou des petites séries de cas, mais il n'existe aucune étude statistique comparant ces deux entités.

Pourtant, il semble important de pouvoir distinguer ces deux tableaux, qui diffèrent dans la gravité de leur présentation clinique, mais également dans leur évolution et leur pronostic.

Le but de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des enfants présentant un LAHPS, et de comparer ces données en fonction de leur contexte de survenue. Ainsi, nous espérons identifier les éléments qui permettront de distinguer ces deux entités cliniques, et de pouvoir proposer des prises en charges adaptées en fonction de l'étiologie retenue.

Sommaire

1. TITRE ET AUTEURS.....	p31
2. ABSTRACT.....	p32
3. INTRODUCTION.....	p33
4. MATERIELS ET MÉTHODES.....	p33
3.1. Série Française.....	p33
3.2. Revue systématique de la littérature.....	p34
3.3. Analyses statistiques.....	p35
5. RÉSULTATS.....	p35
4.1. Population.....	p35
4.2. Analyse descriptive.....	p36
4.3. Analyse comparative.....	p37
6. DISCUSSION.....	p38
7. RÉFÉRENCES.....	p42
8. FIGURES.....	p45
9. ANNEXES.....	p49

Acquired Hypoprothrombinemia in children: Differences between post-infectious and auto-immune forms.

Zighed Hanna^{1,2}, Hughenin Yoann³, Blanc Laurence⁴, Valentin Jean-baptiste⁵,
Poisard Amélie⁶, Babuty Antoine⁷, Cussac Vincent⁸, Heritier Sebastien⁹, Christine
Biron-Andreani¹⁰, Eric Jeziorski², Lionel Moulis¹¹, Harroche Annie¹², *Theron
Alexandre^{1,10,13}

¹ Department of Pediatric Oncology and Hematology, Univ Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier, France.

² Department of General Pediatrics, Infectiology, and Clinical Immunology, Department of ³ Emergency, Post-Emergency Department, Univ Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier, France.

³ Ressources and Competence Centre for Constitutional Bleeding Disorders, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France.

⁴ Paediatric Haematology-Oncology Unit, Poitiers University Hospital, Poitiers, France

⁵ Ressources and Competence Centre for Constitutional Bleeding Disorders, Tours University Hospital, Tours, France.

⁶ Hematology Laboratory, Metz-Thionville Hospital, Metz, France.

⁷ Hematology Laboratory, Nantes University Hospital, Nantes, France.

⁸ Hematology Laboratory, Le Mans Hospital, Le Mans, France.

⁹ Pediatric Hematology Oncology Unit, Armand Trousseau Hospital, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France

¹⁰ Resources and Competence Center for Constitutional Bleeding Disorders, Univ Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier, France.

¹¹ Clinical Research and Epidemiology Unit, Department of Public Health, Univ Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier, France.

¹² Ressources and Competence Centre for Constitutional Bleeding Disorders, Necker Hospital, APHP, Paris, France.

¹³ IRMB, University of Montpellier, INSERM, Montpellier, France

* Corresponding author: Alexandre Théron

Department of Pediatric Oncology and Hematology, Hôpital Arnaud de Villeneuve

371 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34090 Montpellier

E-mail: Alexandre.theron@umontpellier.fr

ABSTRACT

Introduction

Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) is a rare but potentially serious condition. Approximately one hundred pediatric cases with a heterogeneous clinical presentation have been reported in the literature with a post-infectious (PI) or autoimmune (AI) origin, but we have no clear data on the difference between these two forms.

Method

We performed a retrospective multicenter study of cases in France and a review of cases in the literature, and then compared post-infectious and autoimmune forms of LAHPS.

Result

We included 84 patients: 17 from our French cohort, 67 from a systematic review of the literature. 95% of patients presented with hemorrhagic symptoms, almost half of which were severe (47%). An infectious or autoimmune context (mainly lupus) was present in 33% and 53% of cases, respectively. The majority of patients were treated with corticosteroids (54%), and nearly one-third received adjuvant immunomodulatory therapy (30%). The AI group consisted of older children and had significantly more severe bleeding ($p < 0.001$). The incidence of thrombosis was not significantly associated with this subgroup. FII levels were comparable between the two groups, but FXI deficiency was significantly associated with the AI group. Treatment was more frequent and intensive, and the relapse rate was higher in the AI group ($p < 0.001$).

Conclusion

Acquired hypoprothrombinemia in children is a rare and heterogeneous entity. PI hypoprothrombinemia tends to occur in young children with mild hemorrhagic symptoms, and therapeutic abstinence may be considered. In the setting of AI disease, bleeding is often severe. Treatment, sometimes intensive, is required. Relapses are common.

INTRODUCTION

Prothrombin, also known as factor II (FII), is a crucial protein involved in the coagulation cascade. Its deficiency can cause severe, life-threatening bleeding (1). While constitutional FII deficiency or hypoprothrombinemia (HP) is rare, acquired deficiencies are more common. Deficiencies in prothrombin production may be caused by hepatic insufficiency or vitamin K deficiency or may be associated with consumption coagulopathies such as disseminated intravascular coagulation (2). Additionally, hypoprothrombinemia may be caused by the presence of an antibody inhibiting FII activity (3); only the latter is discussed here.

In children, anti-factor II antibodies are most commonly associated with anti-phospholipid antibodies and are often referred to as lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) (4). In children, LAHPS is typically observed in the context of a post-infectious syndrome (PI) or in conjunction with other autoimmune disorders (AI) (5; 6). Post-infectious forms appear to be less severe and affect small children, but no study has directly compared the two etiologies. Only approximately one hundred pediatric cases have been documented in the medical literature. Published studies are purely descriptive, consisting of case reports or small case series. The largest study reports 93 pediatric cases between 1960 and 2023, yet it does not compare the two patterns (7). It would be of interest to distinguish between PI and AI forms, as they appear to have different prognoses.

The objective of this study is to describe the clinical and biological characteristics of pediatric LAHPS, to compare PI and AI forms, and to identify distinguishing elements to propose appropriate management.

METHOD

1/ French retrospective serie

This is a retrospective national multicenter study conducted in 12 French academic pediatric centers, namely Montpellier, Nantes, Rouen, Poitiers, Amiens, Saint-Etienne, Paris Trousseau, Paris Necker, Bordeaux, Metz, Tours, and Le Mans. The principal French pediatric hematology centers were contacted to participate in this study. The study included individuals under the age of 18 who had acquired FII deficiency or who have been diagnosed with anti-FII antibodies. Individuals with constitutional FII deficiency, anticoagulant

treatment, liver failure, or a coagulopathy that caused FII deficiency were excluded from this study.

The data was collected retrospectively through a questionnaire based on patient files. The data collected encompassed clinical, biological, and therapeutic information at the time of treatment, as well as follow-up. Severe bleeding is defined as bleeding that necessitated a fresh frozen plasma (FFP) transfusion, another injectable anti-hemorrhagic treatment, an invasive hemostatic procedure, or bleeding that threatened the patient's vital or functional prognosis. LAHPS is classified as post-infectious (PI) if it occurs within a month of an infection, in the absence of any associated autoimmune disease. It is classified as associated with autoimmune disease (AI) if it occurs in the context of a concomitant autoimmune disease or if an autoimmune disease is diagnosed within six months of the LAHPS diagnosis. Coagulation factor levels, such as FII, are expressed as a percentage of activity. The duration of the QT interval is expressed in seconds, whereas the activated partial thromboplastin time (APTT) is expressed as the ratio of the patient's time to the control time. Hemoglobin values are expressed in grams per deciliter (g/dl), while platelet and white blood cell values are expressed in billions per liter ($10^9/l$).

The study was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and was approved by the Scientific and Ethical Committee of Montpellier University Hospital on behalf of all participating centers (#2024-01-027).

2/ Literature Review:

In the absence of sufficient data, we have opted to pool data from case reports and case series in the literature, despite the limitations associated with this methodology. The number of missing data points for each parameter was also reported. It should be noted that the cases reported in the literature might not be fully representative of reality.

A search of the MEDLINE database from 1980 to 2023 was conducted using the keywords "hypoprothrombinemia," "prothrombin/factor II deficiency," "prothrombin/factor II antibody," and "prothrombin/factor II inhibitor." The search was limited to pediatric patients and articles in French and English. Articles with significant missing data were excluded from the analysis. The same data were collected as in the retrospective cohort, and there was no overlap with the French cases.

3/ Statistics

The data are presented in a descriptive manner in binary form, expressed as absolute values and as percentages of the total number of cases. Continuous data are presented as the mean or median (depending on their distribution) and the minimum and maximum intervals.

Two subgroups were created: a PI group and an AI group, in accordance with the previously defined criteria for subgroup analysis. Binary data are compared using either the Fisher or X2 test, depending on the number of patients. Continuous data are compared using either the Mann-Whitney test or the t-test, depending on their distribution. In the event of missing data, this is indicated for each dataset. The results are considered significant if the p-value is less than 0.05. Statistical analysis was conducted with the GraphPad Prism Software version 10.2.2 (GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA).

RESULTS

1/ Population

The French HP Case Registry identified 20 cases from 12 French hospitals between June 2010 and December 2023 (2 in Montpellier, 1 in Nantes, 2 in Rouen, 1 in Poitiers, 1 in Amiens, 1 in Saint-Etienne, 1 in Paris Trousseau, 3 in Paris Necker, 2 in Bordeaux, 2 in Metz, 2 in Tours, and 1 in Le Mans). 1 case was excluded because of an incorrect diagnosis and 2 cases were not included because they were lost of follow-up. Thus, our cohort included 17 pediatric patients from 10 different centers.

A systematic review of the literature identified 179 results that corresponded to the search terms. A total of 59 publications could not be included in the review due to their lack of relevance to the subject matter or unavailability in either English or French. Sixty-eight publications were excluded based on one or more exclusion criteria. Of the 52 eligible publications, eight were excluded because they did not include any cases. Consequently, our study included 44 publications corresponding to case reports or case series, which permitted us to analyze data from 67 pediatric patients [5-48].

The total number of patients included in the study was 84, comprising 17 from the French cohort and 67 from the literature (Figure 1).

2/ Description of the population

Table 1 presents the characteristics of patients from our cohort and those reported in the literature. Each data set includes the percentage of missing data. The mean age of the patients was 7 years (range: 1-16 years), and the sex ratio (female to male) was 2:1. A personal or familial history of immune disorders was reported in 15 patients (21%) and 9 patients (19%), respectively. Forty-six patients (55%) had a history of autoimmune disease at the time of or within six months of LAHPS diagnosis. Additionally, 39 patients (47%) had a history of infection in the month prior to diagnosis. Of the aforementioned patients, nine exhibited both autoimmune disease and a post-infectious context. Therefore, 30 patients (36%) were classified as post-infectious. The majority of infections were gastrointestinal (80%), followed by respiratory (13%). Among the patients with an AI diagnosis, 38/46 (83%) had systemic lupus erythematosus (SLE), while the remaining 8 had other autoimmune diseases, including antiphospholipid syndrome (3 patients), rheumatoid purpura (2 patients), and celiac disease (3 patients). Except for four patients who had pre-existing autoimmune diseases, the diagnosis of autoimmune disease was either made concurrently or within six months of the LAHPS diagnosis. Finally, eight patients (10%) had an idiopathic origin, with no history of infection or autoimmune disease (Table 1).

The initial clinical presentation of the disease was bleeding in 80 cases (96%), with severe bleeding observed in 39 cases (47%). Thrombotic manifestations were observed in five patients (6%), two at diagnosis and three during the disease's course (Table 1).

The mean FII at diagnosis was 9% (1-69). The anti-FII antibodies were found to be positive in 89% of cases when tested. Specifically, anti-FII IgG was positive in 32/36 cases (89%), while anti-FII IgM was positive in 13/36 cases (36%). FII deficiency was associated with a prolonged prothrombin time (PT), with an average of 24.5 seconds (12-100), and an increased APTT ratio, with an average of 2.4 (1-4.8). Additionally, deficiencies in factors VIII, IX, and XI were observed (see supplementary appendix, table 1). Some patients present with low hemoglobin and platelet levels, with a mean hemoglobin of 9.8 g/dL (2.8-14) and a mean platelet count of 250 G/L (8-582). Lupus anticoagulant (LAC) was identified in 76 out of 77 (99%) patients for whom this information was available. The presence of antibodies against cardiolipin was identified in 26 of the 60 patients tested (44%), while antibodies against B2GP1 were found in 14 of the 44 patients tested (33%). Furthermore, 42 out of 71 (60%) of the tested patients exhibited positive results for anti-nuclear antibodies (ANA), (Table 1).

In terms of treatment, 21 patients (25%) required replacement therapy, primarily fresh frozen plasma, while seven patients (8%) required invasive hemostatic procedures to control their bleeding. Specific management of LAHPS involved corticosteroids for 45 patients (54%) and other immunomodulator treatments, either alone or in combination with corticosteroids, for 25 patients (30%). The most common immunomodulator treatment was hydroxychloroquine, which was used in 12 cases (14%), followed by cyclophosphamide for 10 patients (12%). A total of 32 patients (39%) were cured without any specific treatment. Of the 61 patients for whom information was available, 55 (90%) required hospitalization. The mean time to normalize factor II was 54 days (range: 2-500 days). Sixteen patients (19%) experienced a relapse of LAHPS. One patient died immediately following the diagnosis of LAHPS associated with SLE and complicated by severe bronchoalveolar hemorrhage (45), (Table 1).

3/ Difference between post-infectious and autoimmune forms

A total of 76 patients were included in this subgroup analysis, comprising 30 patients in the PI group and 46 patients in the AI group. Eight patients whose LAHPS was considered idiopathic were excluded from the statistical analysis.

About clinical characteristics, the children in the AI group were found to be significantly older. The mean age of the patients in the PI group was 3 years (1-11), while that of the patients in the AI group was 11.5 years (4-16). The difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.001$). A family history of immunological disease was more prevalent in the AI group ($p = 0.04$), yet no significant difference was observed in the prevalence of a personal history of immunological disease between the two groups. Children in the AI group were more likely to present with severe bleeding, with 29 patients in this group versus six in the PI group ($p < 0.001$). The five thrombotic episodes observed in our cohort were all found in the AI group (Table 2).

Regarding the biological characteristics, there was no significant difference in FII level, QT, and APTT between the two groups (Figure 2). A significant reduction in FXI levels was observed in the AI group, with a median FXI activity of 42% (1-80) compared to 78% (1-111) in the PI group ($p < 0.05$) (Figure 2).

The factor V level also appeared to be lower in the AI group, although not to a degree that would be expected to increase the risk of severe bleeding. The levels of coagulation factors VII, VIII, IX, and X did not differ between the two groups, as shown in Supplementary Appendix Figure 1.

About the blood count, the AI group exhibited a significantly higher prevalence of anemia at diagnosis, with a hemoglobin level of 7.5 g/dL (2.8-13.9), compared to 12 g/dL (7-13) in the PI group ($p < 0.0001$). The platelet count was significantly lower in the AI group ($159 \times 10^9/L$; 8-410) compared to the PI group ($267 \times 10^9/L$; 199-582) ($p < 0.0001$) (Figure 2). Furthermore, the leukocyte level was significantly lower in the AI group (see Supplementary Appendix, Figure 1).

With regard to immunological data, anti-cardiolipin antibodies and anti-B2GP1 antibodies were more prevalent in the AI group than in the PI group. Specifically, 73% of patients in the AI group exhibited anti-cardiolipin antibodies, compared to 9% of patients in the PI group ($p < 0.0001$). Similarly, 54% of patients in the AI group had anti-B2GP1 antibodies, while none of the patients in the PI group had these antibodies ($p < 0.0001$). Moreover, anti-nuclear antibodies were present in 87% of patients in the AI group, in contrast to 10% of patients in the PI group ($p < 0.0001$) (Figure 2).

With regard to the management and evolution of the patients, 25 of the 30 patients (83%) in the PI group achieved a cure without treatment, in comparison to only 5 of the 46 patients (11%) in the AI group ($p < 0.001$). The patients in the AI group exhibited a significantly higher utilization of corticosteroids ($p < 0.001$) and other immunosuppressant ($p < 0.001$) in comparison to those in the PI group. Relapse was observed in 35% of patients in the AI group, in contrast to the PI group, which did not experience relapse ($p < 0.001$). (Table 2)

DISCUSSION

The present study demonstrates the epidemiological, clinical, and prognostic differences of LAHPS according to the context of its onset. The findings indicate that LAHPS in the AI context is associated with more severe forms, necessitating more aggressive and prolonged treatment, with a higher risk of relapse, in contrast to PI forms.

Hemostasis disorders are common in children, particularly in the context of post-infectious conditions. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a notable example (49). These deficits are most often transient and secondary to viral infections, such as chickenpox, in the context of idiopathic purpura fulminans (50). In our study, adenovirus was the most prevalent virus. One hypothesis regarding the origin of these transient deficits is that an antibody is produced as a result of epitope mimicry, as has been demonstrated in other models (51). Similarly, post-infectious transient LAC has been described in the literature and appears to be relatively common when routinely investigated (52). Anti-FII antibodies are often considered to be atypical antiphospholipid antibodies. Transient antiphospholipid antibodies are well documented in children and are associated with bleeding and other coagulation inhibitors (53; 54). In our cohort, some patients exhibited anti-II antibodies with preserved FII levels, which suggests that anti-II antibodies may be underestimated in post-infectious conditions in children.

Most of these deficits can occur post-infectiously or in the context of autoimmune disease (7; 24). However, the distinction between PI and AI forms is perhaps less clear. For example, in cases of LAHPS described in the literature in the context of rheumatoid purpura or celiac disease, the clinical presentation of the patients appears to be more closely aligned with PI forms (10; 19; 29). Given that the majority of AI forms are linked to SLE, it is reasonable to conclude that the forms associated with SLE are more severe. It is also important to note that in some cases, the diagnosis of SLE is not made at the time of initial presentation. In such instances, LAHPS serves as the event that allows for the diagnosis of SLE or precedes the diagnosis of SLE.

The results of our study demonstrate that patients with LAHPS in AI condition exhibited more severe bleeding, despite no significant difference in FII levels in comparison with PI forms. This indicates that FII levels alone are inadequate for predicting the severity of bleeding and that other hemostasis disorders influence the severity of bleeding observed. The TQ and APTT are frequently abnormal in the context of LAHPS. However, their interpretation is challenging due to the presence of circulating anticoagulant lupus in almost all cases, which can interfere with their measurement (55). In our study, we identified the presence of associated FXI deficiency in the AI group, which may be responsible for the increase in hemorrhagic syndrome (56). The presence of FXI deficiency may be linked to the presence of anti-FXI antibodies (57). Moreover, it appears that Factor II antibodies may bind

to different epitopes with varying degrees of strength, depending on the binding site. This suggests that Factor II levels may not be a reliable indicator of hemorrhagic risk (10).

Additionally, the interpretation of factor levels must be undertaken with caution due to the presence of potent inhibitors that can influence the dosage, depending on the method used. Indeed, the selection of a biological test is of great importance and must consider the nature of the antibody. Inhibitory antibodies, such as anti-FVIII antibodies, exert a direct inhibitory effect on their target (58), while clearance antibodies, which are prevalent in anti-FII, accelerate the clearance of the protein (11).

For instance, the Bethesda method, which employs a dilution technique, is a commonly utilized approach in routine practice for the identification of inhibitory antibodies. However, it has been demonstrated to be ineffective in the identification of clearance antibodies (12).

Furthermore, thrombocytopenia was identified in patients in the AI group, which may also increase the risk of bleeding in this group. Thrombocytopenia may be of immunological origin or be linked to consumption. Furthermore, anemia and lower leukocyte counts were observed in the AI group. These results can be explained by two factors. Firstly, the AI group was over-represented by patients with SLE, a condition for which the presence of cytopenia is a diagnostic criterion (59). Secondly, anemia may be a consequence of significant bleeding in this group.

Anti-nuclear antibodies (ANA) were most prevalent in the AI group, a result that is consistent with the association of most of these forms with SLE, of which ANA constitutes a diagnostic criterion (59). Similarly, LAHPS in the context of AI disease was associated with the presence of other anti-phospholipid antibodies, the presence of which is most strongly associated with a thrombotic risk. This result is consistent with the fact that these antibodies are often associated with SLE (59). Furthermore, thrombotic events were observed in five patients, all of whom belonged to the AI group. In three out of five cases, thrombosis occurred during the course of the autoimmune disease, following the administration of LAHPS treatment. It can be postulated that FII deficiency initially reduces the thrombotic risk, which then increases again with the correction of FII level. This observation suggests that practitioners should pay particular attention to thrombotic manifestations when treating LAHPS in the AI context.

With regard to management and evolution, it can be observed that AI forms are more severe than PI forms, with more severe bleeding. However, no significant difference was observed

in the proportion of patients receiving replacement therapy. It is therefore pertinent to inquire as to whether there is a genuine necessity to treat PI patients with replacement therapy in the absence of severe bleeding. The majority of patients in the PI group demonstrated spontaneous cure, yet five patients continued to receive immunosuppressive therapy. It appears that LAHPS of PI origin is a transient and relapse-free entity. Consequently, it is crucial to restrict the utilization of immunosuppressive drugs in these patients. Further comparative studies are necessary to assess the differences in course and prognosis between treated and untreated patients with post-infectious LAHPS. It is crucial to acknowledge that LAHPS in the context of AI can relapse. Consequently, it is imperative to monitor the FII rate and the presence of anti-II antibodies in these patients. Furthermore, the occurrence of unexplained bleeding during AI disease should prompt a search for LAHPS, including an anti-FII antibody assay, even in the absence of FII deficiency.

It should be noted that this study is subject to certain biases. Firstly, the study is a retrospective case series with a relatively small number of patients. However, it represents one of the largest cohorts of pediatric LAHPS to date. Secondly, there is a publication bias in the literature, with cases that are more severe being more likely to be published. This phenomenon is further reinforced by the fact that our French registry cohort exhibits a greater proportion of PI forms than is observed in the literature.

RÉFÉRENCES

1. Meeks SL, Abshire TC. Abnormalities of prothrombin: a review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Haemophilia*. nov 2008;14(6):1159-63.
2. Ferguson JH, Fresh JW, Lewis JH, Spaugh E, Zucker MB. Acquired hypoprothrombinemia. *Blood*. janv 1957;12(1):84-9.
3. Bajaj SP, Rapaport SI, Barclay S, Herbst KD. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management. *Blood*. juin 1985;65(6):1538-43.
4. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood*. août 1988;72(2):512-9.
5. Appert-Flory A, Fischer F, Amiral J, Monpoux F. Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia syndrome (HLAS): report of one case in a familial infectious context. *Thromb Res*. août 2010;126(2):e139-140.
6. Kocheril AP, Vettiyil GI, George AS, Shah S, Geevar T, Dave RG, et al. Pediatric systemic lupus erythematosus with lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome-A case series with review of literature. *Lupus*. avr 2021;30(4):641-8.
7. Sun YH, Nie WJ, Tian DD, Ye Q. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome in children: Three case reports and systematic review of the literature. *Lupus*. sept 2023;32(10):1211-21.
8. Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Frances C, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. sept 2012;91(5):251-60.
9. Sarker T, Roy S, Hollon W, Rajpurkar M. Lupus anticoagulant acquired hypoprothrombinemia syndrome in childhood: two distinct patterns and review of the literature. *Haemophilia*. nov 2015;21(6):754-60.
10. Côté HC, Huntsman DG, Wu J, Wadsworth LD, MacGillivray RT. A new method for characterization and epitope determination of a lupus anticoagulant-associated neutralizing antiprothrombin antibody. *Am J Clin Pathol*. févr 1997;107(2):197-205.
11. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood*. avr 1983;61(4):684-92.
12. Jin J, Zehnder JL. Prozone Effect in the Diagnosis of Lupus Anticoagulant for the Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome. *Am J Clin Pathol*. août 2016;146(2):262-7.
13. Nusrat S, Tewari S, Khan O. Successful treatment of lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome with rituximab. *Thromb J*. 17 juill 2023;21(1):77.
14. Matijasic Stjepovic N, Kranjcec I, Gagro A, Jakovljevic G. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome - could it be a sequelae of COVID-19? *Blood Res*. 31 mars 2023;58(1):77-9.
15. Lu Y, Huang XM. Autoimmune hemolytic anemia as an initial presentation in children with systemic lupus erythematosus: two case reports. *J Int Med Res*. août 2022;50(8):3000605221115390.
16. Sakamoto A, Ogura M, Hattori A, Tada K, Horikawa R, Nakadate H, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with bilateral adrenal haemorrhage in a child: early diagnosis and intervention. *Thromb J*. 17 mars 2021;19(1):19.
17. Vandamme S, Desclée E, Ver Elst K, Weekx S, Maes P, Van Brusselen D, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinaemia syndrome: An instructive paediatric case. *J Paediatr Child Health*. mars 2021;57(3):443-4.
18. Ozdel S, Baglan E, Azapağası EÜ, Eroglu FK, Kargin Cakıcı E, Bulbul M. An Extremely Rare Cause of Prolonged Menstruation: Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome. *J Obstet Gynaecol*. août 2020;40(6):887-8.
19. Fujiwara K, Shimizu J, Tsukahara H, Shimada A. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. oct 2019;39(10):1811-9.
20. Piloni RK, Suri D, Jindal AK, Kumar N, Sharma A, Sharma P, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature. *Rheumatol Int*. oct 2018;38(10):1933-40.

21. Mediwake H, Robertson J, Beggs J, Mason J. Anaphylaxis Following Human Prothrombin Complex Concentrate in a Child with Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia Syndrome: A Cautionary Tale. *TH Open*. janv 2018;2(1):e25-7.
22. Cetin Gedik K, Siddique S, Aguiar CL. Rituximab use in pediatric lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome - report of three cases and review of the literature. *Lupus*. juin 2018;27(7):1190-7.
23. Bhowmick R, Agarwal I, Arumugam V, Kumar T S. Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome. *Indian J Pediatr*. mai 2018;85(5):392-3.
24. Komvilaisak P, Wisanuyotin S, Jettrisuparb A, Wiangnon S. Lupus Anticoagulant-hypoprothrombinemia Syndrome (LAC-HPS) in Children With Systemic Lupus Erythematosus: Report of 3 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. nov 2017;39(8):e521-4.
25. Sreedharanunni S, Ahluwalia J, Kumar N, Bose SK, Dhawan R, Malhotra P. Lupus anticoagulant - hypoprothrombinemia syndrome: a rare cause of intracranial bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. juill 2017;28(5):416-8.
26. Foord A, Baca N, Buchbinder D, Mahajerin A. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with severe thrombocytopenia in a child. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2017;64(6).
27. Moser KA, Puetz J. Challenging hemostasis scenarios in pediatric patients--two case studies. *Int J Lab Hematol*. mai 2015;37 Suppl 1:72-7.
28. Mulliez SMN, De Keyser F, Verbist C, Vantilborgh A, Wijns W, Beukinga I, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Lupus*. juin 2015;24(7):736-45.
29. Indolfi G, Poggi GM, Regoli M, Bartolini E, Nesi A, Resti M. A coeliac child presenting with bleeding. *Acta Paediatr*. mai 2013;102(5):e191-192.
30. Carvalho C, Viveiro C, Maia P, Rezende T. Acquired antiprothrombin antibodies: an unusual cause of bleeding. *BMJ Case Rep*. 7 janv 2013;2013:bcr2012007948.
31. Knobe K, Tedgård U, Ek T, Sandström PE, Hillarp A. Lupus anticoagulants in two children--bleeding due to nonphospholipid-dependent antiprothrombin antibodies. *Eur J Pediatr*. sept 2012;171(9):1383-7.
32. Taddio A, Brescia AC, Lepore L, Rose' CD. Steady improvement of prothrombin levels after cyclophosphamide therapy in pediatric lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS). *Clin Rheumatol*. déc 2007;26(12):2167-9.
33. Davey AL, Foxton SJ, Bala P, Richards M, Cuthbert A. Bruising: when it is spontaneous and not idiopathic thrombocytopenia purpura. *J Paediatr Child Health*. avr 2007;43(4):310-1.
34. Baca V, Montiel G, Meillón L, Pizzuto J, Catalán T, Juan-Shum L, et al. Diagnosis of lupus anticoagulant in the lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol*. nov 2002;71(3):200-7.
35. Yacobovich JR, Uziel Y, Friedman Z, Radnay J, Wolach B. Diffuse muscular haemorrhage as presenting sign of juvenile systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant hypoprothrombinaemia syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. mai 2001;40(5):585-7.
36. Schmutz M, Tölle S, Marbet GA, Laroche P, Meili EO. Gingival bleeding, epistaxis and haematoma three days after gastroenteritis: the haemorrhagic lupus anticoagulant syndrome. *Eur J Pediatr*. janv 2001;160(1):43-6.
37. Amiral J, Aronis S, Adamtziki E, Garoufi A, Karpathios T. Association of lupus anticoagulant with transient antibodies to prothrombin in a patient with hypoprothrombinemia. *Thromb Res*. 1 avr 1997;86(1):73-8.
38. Grau E, Real E, Pastor E, Ivorra J, Quecedo E. Prothrombin deficiency and hemorrhage associated with a lupus anticoagulant. *Am J Hematol*. janv 1997;54(1):85.
39. Lee MT, Nardi MA, Hadzi-Nesic J, Karpatkin M. Transient hemorrhagic diathesis associated with an inhibitor of prothrombin with lupus anticoagulant in a 1 1/2-year-old girl: report of a case and review of the literature. *Am J Hematol*. avr 1996;51(4):307-14.
40. Eberhard A, Sparling C, Sudbury S, Ford P, Laxer R, Silverman E. Hypoprothrombinemia in childhood systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. août 1994;24(1):12-8.

41. Bernini JC, Buchanan GR, Ashcraft J. Hypoprothrombinemia and severe hemorrhage associated with a lupus anticoagulant. *J Pediatr.* déc 1993;123(6):937-9.
42. Jaeger U, Kapiotis S, Pabinger I, Puchhammer E, Kyrle PA, Lechner K. Transient lupus anticoagulant associated with hypoprothrombinemia and factor XII deficiency following adenovirus infection. *Ann Hematol.* août 1993;67(2):95-9.
43. Anderson AK, Mohan U, Liesner R. Transient lupus anticoagulant: an unusual cause of bruising in children. *Emerg Med J.* sept 2003;20(5):E6.
44. Favier R, Kheyar T, Renolleau S, Tabone MD, Favier M, Ulinski T. [Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome revealing systemic lupus in an 11-year old girl in a context of clinical and biological emergency]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2012;70(2):226-30.
45. Kim JS, Kim MJ, Bae EY, Jeong DC. Pulmonary hemorrhage in pediatric lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome. *Korean J Pediatr.* avr 2014;57(4):202-5.
46. Hudson N, Duffy CM, Rauch J, Paquin JD, Esdaile JM. Catastrophic haemorrhage in a case of paediatric primary antiphospholipid syndrome and factor II deficiency. *Lupus.* 1997;6(1):68-71.
47. Omer MH, Salama H, Alghaythi AM, Alharbi AA, AlJohani G. Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome and Pseudotumor Cerebri as an Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in a 16-Year-Old Male Patient: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 8 oct 2022;23:e938051.
48. Monti M, Martini T, Pengo V, Poletti G, Pedrazzi P, Biasoli C, et al. Association between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (Coronavirus Disease 2019) and Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome: A Case Report and Literature Assessment. *Semin Thromb Hemost.* juill 2023;49(5):558-60.
49. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost.* déc 2003;29(6):605-17.
50. Theron A, Dautremay O, Boissier E, Zerroukhi A, Baleine J, Moulis L, et al. Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv.* 25 janv 2022;6(2):495-502.
51. Van Ommen CH, van Wijnen M, de Groot FG, van der Horst CMAM, Peters M. Postvaricella purpura fulminans caused by acquired protein S deficiency resulting from antiprotein S antibodies: search for the epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(5):413-6.
52. Male C, Lechner K, Speiser W, Pabinger I. Transient lupus anticoagulants in children: stepwise disappearance of diagnostic features. *Thromb Haemost.* janv 2000;83(1):174-5.
53. Male C, Lechner K, Eichinger S, Kyrle PA, Kapiotis S, Wank H, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr.* févr 1999;134(2):199-205.
54. Theron A, Ayadi S, Boissier E, Dautremay O, Schved JF, Sirvent N, et al. Post-viral idiopathic purpura fulminans is associated with inherited thrombophilia and anti-cardiolipin antibodies. *Front Pediatr.* 2023;11:1197795.
55. Moore GW. Testing for Lupus Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* sept 2022;48(6):643-60.
56. Lewandowska MD, Connors JM. Factor XI Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 2021;35(6):1157-69.
57. Bortoli R, Monticielo OA, Chakr RM, Palominos PE, Rohsig LM, Kohem CL, et al. Acquired factor XI inhibitor in systemic lupus erythematosus--case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* août 2009;39(1):61-5.
58. Mouthon P, Guy A, d'Oiron R, Harroche A, Lebreton A, Gourguechon C, et al. Acquired haemophilia A in paediatric patients: A retrospective French cohort of eight cases. *Br J Haematol.* févr 2024;204(2):606-11.
59. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* sept 2019;71(9):1400-12.

TABLES AND FIGURES

	Case series (n=17)			Literature review cases (n=67)			Pooled data (n=84)			Missing data	
	N	%	Median (range)	N	%	Median (range)	N	%	Median (range)	N	%
Patient characteristics											
Age, y			4 (2-12)			8 (1-16)			7 (1-16)		
Male sex	6	35%		19	28%		25	30%			
Personal history of autoimmune disease	0	0%		15/56	27%		15/73	21%		11	13%
Familial history of autoimmune disease	3/15	20%		6/34	18%		9/49	19%		35	42%
Clinical presentation											
Bleeding	16	94%		64	96%		80	96%			
Severe bleeding	5	29%		34	51%		39	47%			
Thrombosis	0	0%		5	7%		5	6%			
Etiology											
Post-infectious	11	65%		19	28%		30	36%			
Type of infection											
Digestive tract infection	9	82%		15	79%		24	80%			
Respiratory tract infection	1	9%		3	16%		4	13%			
Other	1	9%		1	5%		2	7%			
Infectious agent											
Adenovirus	1	9%		12	63%		13	43%			
COVID-19	1	9%		1	5%		2	7%			
Cytomegalovirus	1	9%		0	0%		1	3%			
Unknow	8	73%		6	32%		14	46%			
Autoimmune disorders	4	24%		42	63%		46	55%			
Systemic lupus erythematosus	3	75%		35	83%		38	83%			
Other	1	25%		7	17%		8	17%			
Idiopathic	2	12%		6	9%		8	10%			
Biology at diagnosis											
FII activity, %			10 (3-30)			8,6 (1-69)			9 (1-69)		
Anti-FII antibodies	12/14	86%		21/23	91%		33/37	89%		47	57%
IgG anti-FII	12/14	86%		20/22	91%		32/36	89%		48	58%
IgM anti-FII	5/14	36%		8/22	36%		13/36	36%		48	58%
Quick time, s			22 (18-44)			24,8 (12-100)			24,5 (12-100)	8	10%
APTT, ratio			2,26 (1,5-4,7)			2,4 (1-4,8)			2,4 (1-4,8)	4	5%
Hemoglobin, g/l			11,2 (3,3-12,9)			9,2 (2,8-14)			9,8 (2,8-14)	16	19%
Platelets, (.109)			306 (50-579)			250 (8-582)			250 (8-582)	14	17%
Leucytotes, (.109)			9,9 (1,6-17,7)			5,5 (1-13)			6,5 (1-17,7)	24	29%
Lupus anticoagulant	14/14	100%		62/63	98%		76/77	99%		7	8%
Anti cardiolipin antibodies	2/9	22%		24/51	47%		26/60	44%		24	29%
Anti B2GP1 antibodies	2/8	25%		12/36	33%		14/44	33%		40	48%
Antinuclear antibodies	4/9	44%		38/62	61%		42/71	60%		13	16%
Treatment and outcome											
Bleeding requiring replacement therapy	1	6%		20	30%		21	25%			
Bleeding requiring an invasive procedure	2	12%		5	7%		7	8%			
Recovery without treatment	12	71%		20	30%		32	39%			
Corticosteroids	5	29%		40	60%		45	54%			
Other immunomodulators	3	18%		22	33%		25	30%			
Hydroxychloroquine	1	6%		11	16%		12	14%			
Cyclophosphamide	1	6%		9	13%		10	12%			
Mycophenolate	2	12%		5	7%		7	8%			
Immunoglobulin IV	0	0%		6	9%		6	7%			
Rituximab	1	6%		5	7%		6	7%			
Azathioprine	0	0%		4	6%		4	5%			
Cellcept	2	12%		0	0%		2	2%			
Hospitalization	14	82%		41/44	93%		55/61	90%		23	28%
Time to FII normalisation			12 (7-30)			30 (2-500)			54 (2-500)	22	27%
Hypoprothrombinemia recurrence	1	6%		15	22%		16	19%			
Death	0	0%		1	1%		1	1%			

Table 1: Clinical and biological characteristics, etiology, treatment and outcome of the two series and the pool of both series.

	Post infectious (n=30)		Auto immune (n=46)		p
Clinical characteristic					
Age at diagnosis, median (min-max)	3	(1-11)	11,5	(4-16)	< 0,001
Personnal history of AI, n (%)	9/27	(33)	10/39	(26)	0,5
Familial history of AI, n (%)	1/18	(6)	7/23	(30)	0,04
Severe bleeding, n (%)	6	(20)	29	(63)	< 0,001
Thrombosis, n (%)	0	0	5	(11)	0,15
Outcomes					
Cure without treatment, n (%)	25	(83)	5	(11)	< 0,001
Substitutive treatment, n (%)	5	(17)	15	(33)	0,14
Corticosteroids, n (%)	3	(10)	39	(85)	< 0,001
Other immunomodulator drugs, n (%)	2	(7)	22	(48)	< 0,001
Relapse, n (%)	0	0	16	(35)	< 0,001

Table 2: comparison between post-infectious and autoimmune forms in terms of clinical presentation, management and patient outcome. *p* corresponds to a χ^2 or Fisher test, depending on the number of subjects. AI : Auto-immune disease.

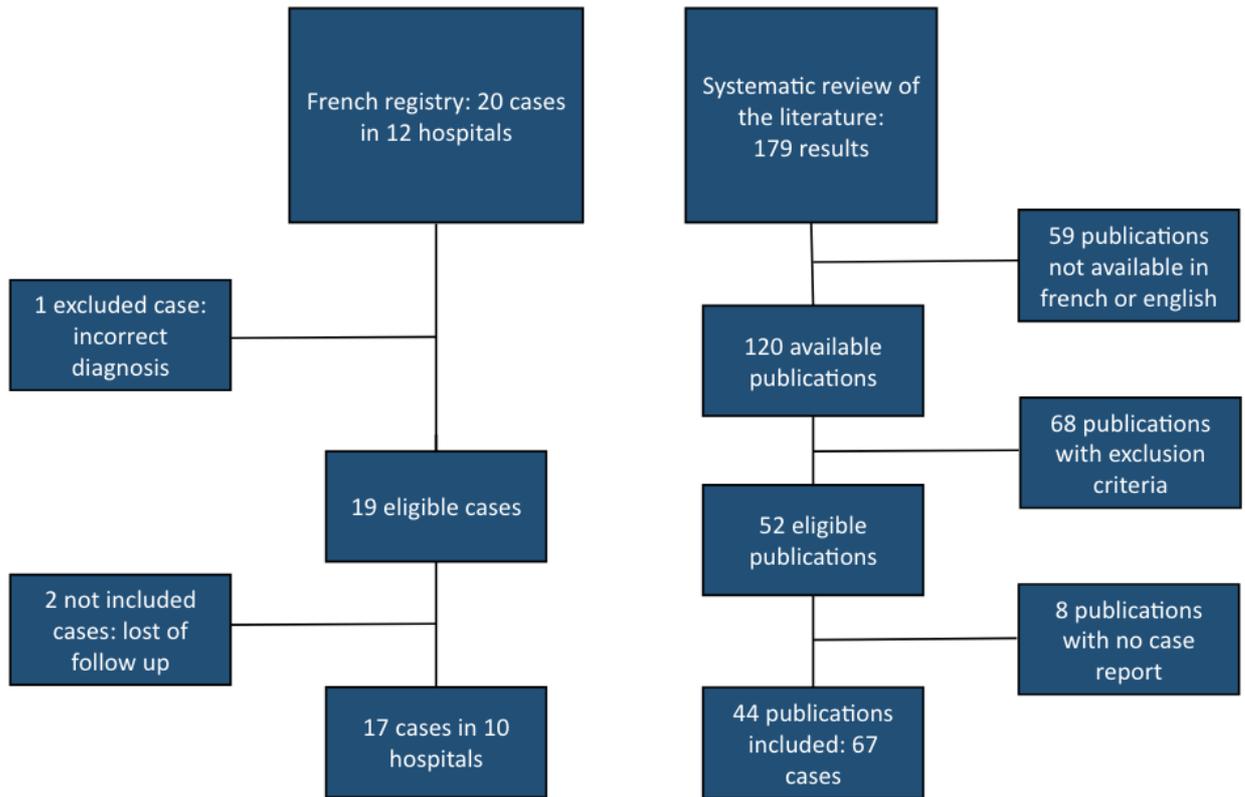


Figure 1: Study flow chart.

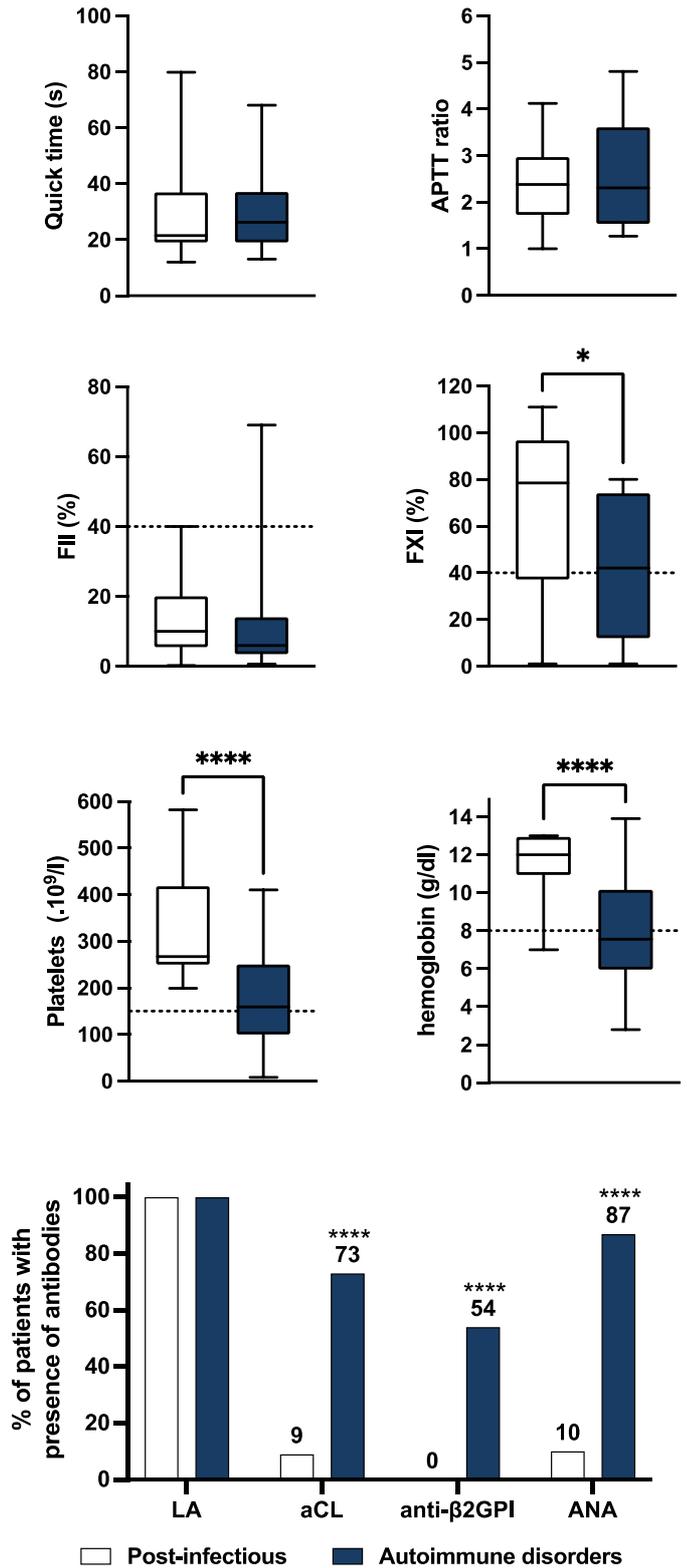


Figure 2: Comparison of biological parameters between post-infectious and autoimmune forms. Comparisons correspond to a Mann Whitney test or a t-test according to distribution for continuous data, and to an X² or Fisher test according to number of subjects for binary data. LA : Lupus anticoagulants, aCL : anti cardiolipin antibodies, anti-β2GPI : Anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies, ANA : anti-nuclear antibodies. * Corresponds to p<0.05; **** corresponds to p<0.0001.

ANNEXES

	Case series (n=17)	Litterature review cases (n=67)	Pooled data (n=84)	Missing data	
	Median (range)	Median (range)	Median (range)	N	%
Biology at diagnosis					
FV activity in %	98 (68-213)	80 (29-153)	84 (29-213)	30	36%
FVII activity in %	85 (64-103)	77 (25-140)	80 (25-140)	35	42%
FVIII and activity in %	141 (64-284)	80 (1-150)	80 (1-284)	39	47%
FIX activity in %	86 (50-150)	41 (1-121)	55 (1-150)	41	49%
FX activity in %	73 (42-170)	80 (13-105)	78 (13-170)	31	37%
FXI activity in %	89 (57-111)	40 (1-212)	70 (1-212)	50	60%

Table A1 : Coagulation protein levels for each series and for the 2 pooled series.

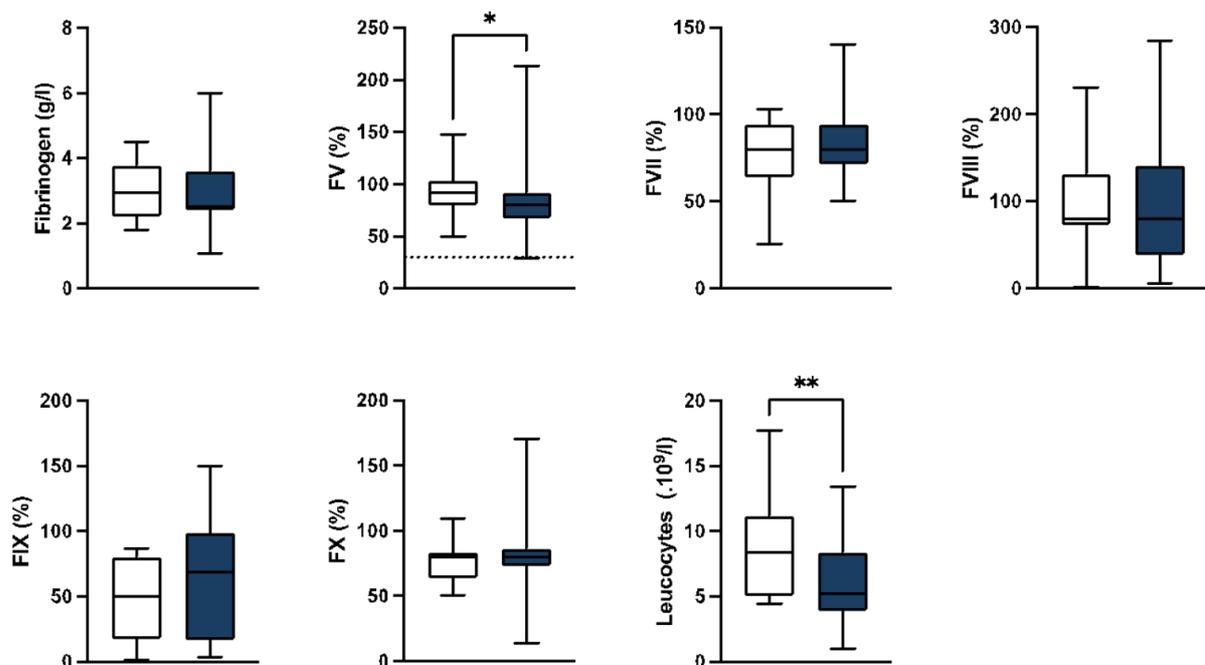


Figure A1: Difference in coagulation protein levels and leucocytes total count depending on the origin of hypoprothrombinemia. Comparisons correspond to a Mann Whitney test or a t-test according to distribution. FV : factor V, FVII : Factor VII, FVIII : Factor FVIII, FIX : Factor IX, FX : Factor X.

Commentaire

L'hypoprothrombinémie, ou déficit en Facteur II (FII), peut être à l'origine de saignements sévères. Les anticorps anti-FII sont le plus souvent associés au Lupus anticoagulant (LAC), et forment le syndrome Lupus anticoagulant et hypoprothrombinémie (LAHPS). Ils apparaissent dans les mêmes conditions : transitoirement en contexte post-infectieux (PI) chez les plus petits enfants, dont on sait que les infections virales peuvent être à l'origine d'un trigger immunitaire, le tableau clinique semble souvent peu sévère; ou bien de manière pérenne dans le cadre d'une maladie auto-immune (AI) en particulier le lupus érythémateux disséminé (LED), souvent chez les plus grands enfants et dont le cadre clinique semble plus sévère. Notre étude a pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques des cas de LAHPS, de comparer et de distinguer ces deux entités afin de proposer des prises en charges adaptées au contexte de survenue.

Nous avons inclus 17 patients pédiatriques issus de Centres Hospitaliers Français, et 67 patients pédiatriques issus d'une revue systématique de la littérature. Au total nous avons ainsi analysé les données de 84 patients. Les patients étaient âgés d'en moyenne 7 ans (1-16). La présentation clinique était des saignements pour 80 cas (96%), dont sévères pour 47% des patients. Des manifestations thrombotiques ont été observées chez 5 patients (6%). 30 cas (36%) étaient des cas PI avec notamment des infections digestives (80%), et l'agent infectieux le plus souvent retrouvé était l'adénovirus (43%). 46 patients (55%) présentaient un LAHPS en contexte AI, majoritairement représenté par le LED (83%). Le taux de FII moyen était de 9% (1-69), le temps de quick était allongé en moyenne à 24,5 (12-100), et l'APPT ratio augmenté en moyenne à 2,4 (1-4,8). Le LAC était positif dans 99% des cas. 32 patients (39%) ont présenté une guérison sans traitement. Le traitement le plus représenté était la corticothérapie pour 45 patients (54%). 25 patients (30%) ont reçu un autre traitement immunomodulateur. 55 patients ont été hospitalisés (90%), et une rechute a été observée chez 16 patients (19%).

Les enfants du groupe AI étaient âgés d'en moyenne 11,5 ans, contre 3 ans pour le groupe PI ($p < 0,001$). Les saignements étaient significativement plus souvent sévères dans ce groupe ($p < 0,001$). Les 5 événements thrombotiques ont été observés dans le groupe AI. Les taux de

FII, le QT moyen et l'APPT moyen ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Un déficit en FXI était associé significativement au groupe AI avec une activité moyenne à 42% contre 78% dans le groupe PI ($p < 0,05$). Concernant la prise en charge, 83% des patients du groupe PI ont obtenu une guérison sans traitement, contre 11% dans le groupe AI ($p < 0,001$). Les patients du groupe AI recevaient de manière significative plus de corticothérapie ($p < 0,001$), ainsi que d'autres agents immunosuppresseurs ($p < 0,001$). 35% des patients du groupe AI ont rechuté, contre 0 dans le groupe PI ($p < 0,001\%$).

Le LAHPS survenant en contexte PI concerne plutôt les petits enfants. La présentation clinique est souvent peu sévère. L'abstention thérapeutique est envisageable, il n'y a pas de rechute. Le LAHPS survenant en contexte AI concerne les enfants plus âgés. Les saignements sont plus souvent sévères en rapport avec un déficit associé en FXI et une thrombopénie. Le traitement est nécessaire, parfois avec plusieurs lignes d'immunosuppresseurs. Les rechutes sont fréquentes. La survenue de thrombose au cours de l'évolution est possible.

En résumé ce travail nous a permis de mettre en évidence les différences notables entre les deux formes de cette même entité. Nos résultats suggèrent qu'une prise en charge plus agressive est souhaitable dans les formes associées aux maladies auto-immunes qui présentent un risque plus important de complications hématologiques et de récurrences.

SERMENT

En présence des Maîtres et Maîtresse de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres et Maîtresse, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction :

Le syndrome hypoprothrombinémie-lupus anticoagulant (LAHPS) est une affection rare mais potentiellement grave. Une centaine de cas pédiatriques a été rapportée dans la littérature, avec une présentation clinique hétérogène. L'origine peut être post-infectieuse ou auto-immune, mais nous n'avons pas de données claires sur la différence entre ces deux formes.

Méthode :

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique des cas en France et une revue des cas de la Littérature, puis nous avons comparé les formes post-infectieuses (PI) et auto-immunes (AI) de LAHPS.

Résultats :

Nous avons inclus 84 patients : 17 à partir de notre cohorte Française, 67 à partir d'une revue systématique de la littérature.

95% des patients présentaient une symptomatologie hémorragique, dont presque la moitié était sévère (47%). Nous retrouvions un contexte infectieux ou auto-immun (principalement lupus) dans respectivement 33% et 53% des cas. Une majorité de patients a été traitée par corticothérapie (54%), et près d'un tiers a reçu un traitement immunomodulateur adjuvant (30%).

Le groupe AI était constitué d'enfants plus grands, et présentait de manière significative plus de saignements sévères ($p < 0,001\%$). La survenue de thrombose était associée de manière non significative à ce sous-groupe. Le taux de FII était comparable entre les deux groupes, mais un déficit en FXI était significativement associé au groupe AI. Les traitements étaient plus fréquents et plus intensifs, et le taux de rechute plus important dans le groupe AI ($p < 0,001\%$).

Conclusion :

L'hypoprothrombinémie acquise de l'enfant est une entité rare et hétérogène. L'hypoprothrombinémie PI survient plutôt chez des petits enfants présentant des symptômes hémorragiques peu sévères, l'abstention thérapeutique est envisageable. En contexte AI, les hémorragies sont souvent sévères. Un traitement, parfois intensif, est requis. Les rechutes sont fréquentes.

MOTS CLÉS : Hypoprothrombinémie, déficit en facteur II, coagulopathie acquise, maladie auto-immune, dysimmunité post-infectieuse, lupus, hémorragie, lupus anticoagulant.

Pédiatrie