

BIO MED

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA



2023

BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



Particularités de l'hémostase pédiatrique : implications en pratique clinique



Hôpital
Robert-Debré
AP-HP

*Marie-Françoise HURTAUD-ROUX
Service d'Hématologie Biologique
CHU Robert Debré – AP-HP*



Forte influence de l'âge (gestationnel et post-natal) sur la maturation des différentes composantes de l'hémostase :

- Maturation progressive de la naissance jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois, voire jusqu'à l'adolescence
- Maturation accélérée chez l'enfant prématuré: les taux des différentes protéines de la coagulation atteignent des valeurs similaires à celles des enfants nés à terme vers l'âge de 6 mois à 12 mois



- Particularités quantitatives et qualitatives
- Valeurs de référence spécifiques / âge (gestationnel et post-natal)



Vie foétale

- Plaquettes : nombre normal dès la 18^{ème} semaine de grossesse
- Facteurs de la coagulation détectables dès la 5^{ème} semaine de grossesse (Fg)
- Coagulation du sang foetal : 11 semaines de gestation
- Maturation du foie foetal
- Constitution des réserves en vitamine K

Période néonatale

- Immaturité hépatique physiologique
- Carence en vitamine K :
 - Faible passage transplacentaire de la vitamine K
 - Faible concentration en vitamine K du lait maternel
 - Absence de flore intestinale endogène dans les premiers jours de vie (vit K2)



Nouveau-né

- **Tendance à l'hypercoagulabilité :**
 - Diminution physiologique des inhibiteurs de la coagulation (AT, PC, PS)
 - Augmentation des taux de VWF et de FVIII (activation endothéliale)
 - Hématocrite élevé
 - Activité fibrinolytique faible

Enfant

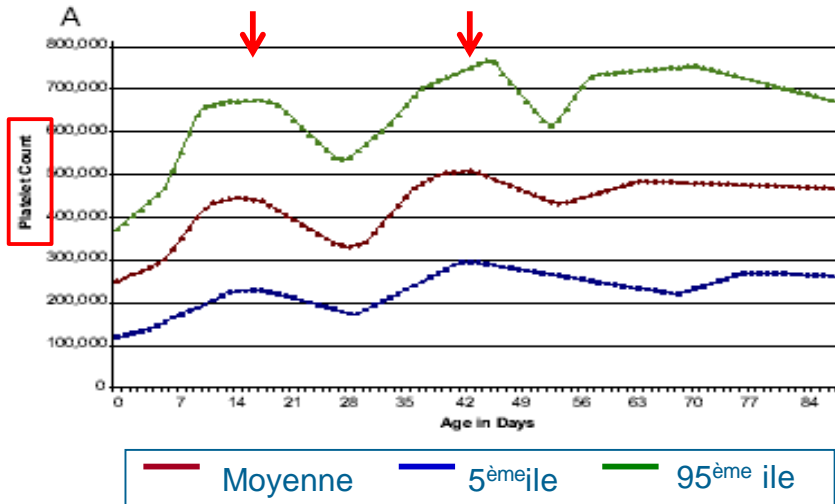
- Génération de thrombine retardée et diminuée
- Protection contre la thrombose

Adolescent

- Augmentation du risque thrombotique



Plaquettes : valeurs de référence en période néonatale



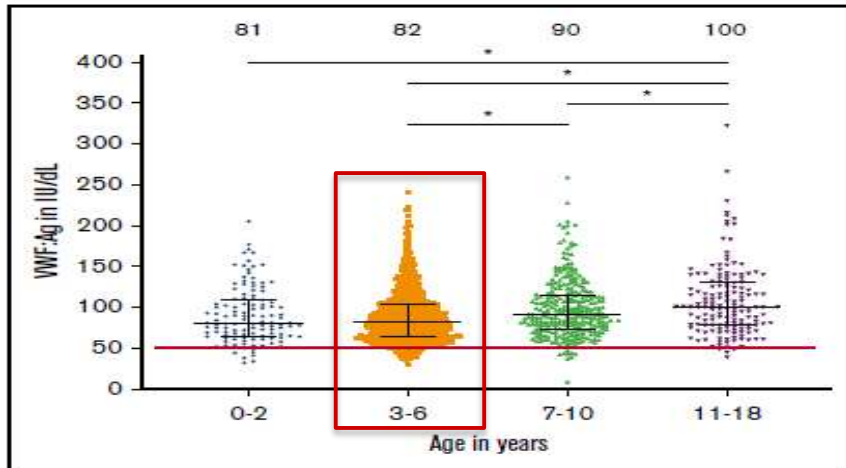
- Plaquettes :
 - Taux normal à la naissance (> 150 G/L)
 - Augmentation progressive, avec 2 pics d'hyperplaquettose
 - TPO ↗
 - Facteurs environnementaux (infection, carence en fer,...)

Hyperplaquettose fréquente chez le nourrisson



Facteur Willebrand : valeurs de référence en pédiatrie

- Taux augmentés à la naissance
- Pas d'influence du groupe sanguin chez les enfants < 1 an
- Diminution modérée dans les premières années de vie
- Valeurs adultes atteintes en moyenne à partir de l'âge de 7 ans, puis augmentation régulière avec l'âge



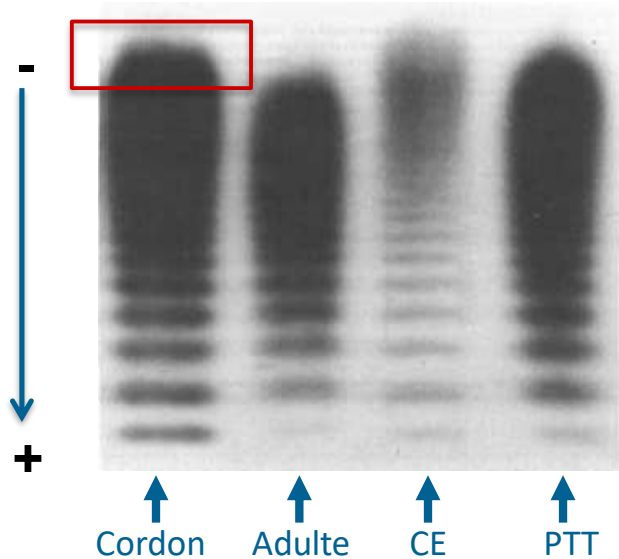
Taux VWF:Ag et VWF:Rco :

- Diminués chez les enfants < 7 ans
- Entre 3 et 6 ans : 5% avec taux < 50%

Gill JC. Blood Advances 2020



Facteur Willebrand : particularités chez le nouveau-né



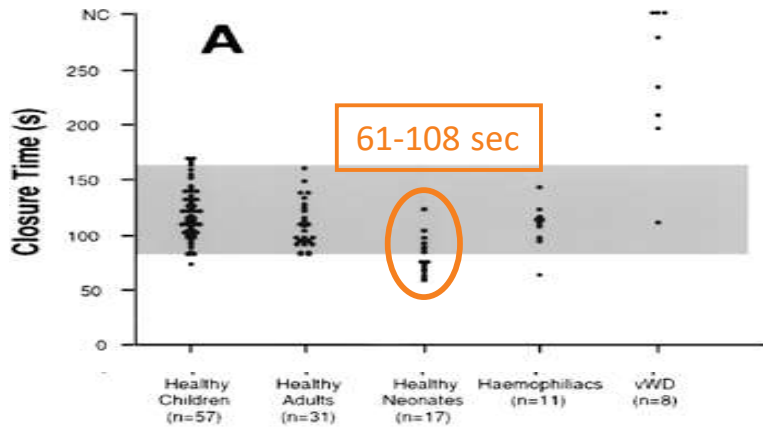
- Présence de multimères de très haut PM (THPM) à la naissance et dans les 1ers jours de vie dans le plasma
- Expression comparable :
 - Cellules endothéliales
 - Granules α plaquettaires
 - Plasma de PTT
- Défaut d'ADAMTS-13 ?

Weinstein M. BJH 1989

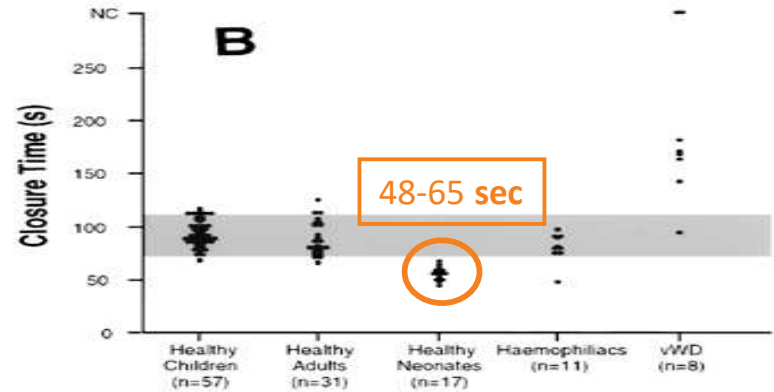
- ↗ Interactions spontanées du VWF avec les plaquettes
- ↗ Capacités d'adhésion des plaquettes au sous-endothélium
- ➡ Profil procoagulant du nouveau-né



Temps d'occlusion plaquettaire : valeurs de référence en pédiatrie



Collagène / Epinéphrine



Collagène / ADP

Nouveau-né :

- Sang de cordon
- Citrate 3.2%
- Aiguille 21-23G

- TO (PFA) plus court chez le nouveau-né (particularités du VWF)
- Hémostase primaire efficace
- *Mais* : examen nécessitant un volume de sang important



Facteurs de la coagulation en période néonatale

Facteurs

Naissance

Evolution

- Vitamine K dépendants
(II, VII, IX, X)
- Phase contact
(PK, KHPM, XII, XI)



Quelques jours à 6 mois
FIX : le plus tardif



4 à 6 mois

- FV / FXIII
- Fibrinogène

Normaux

« Normal » (fibrinogène fœtal)

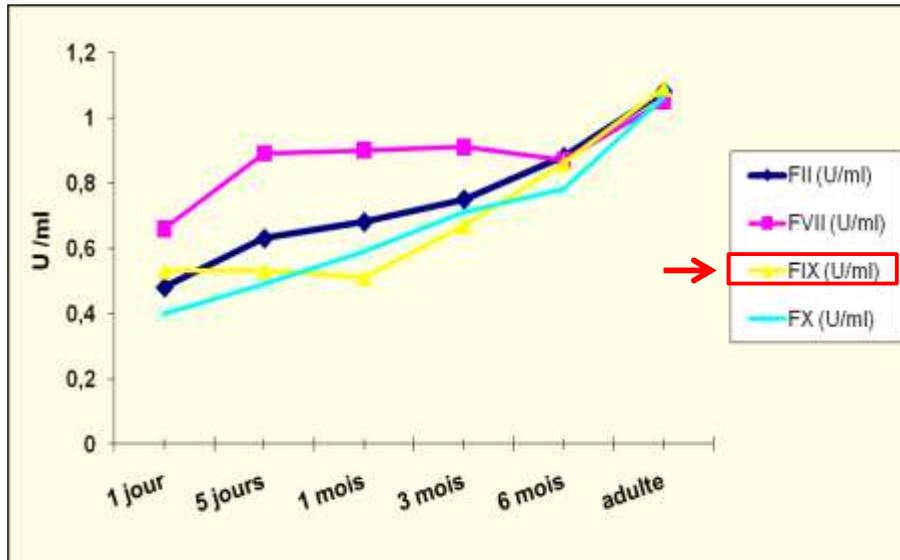
- FVIII
- F Willebrand



Quelques jours
Quelques mois ou années



Facteurs vitamine K dépendants : évolution en période néonatale

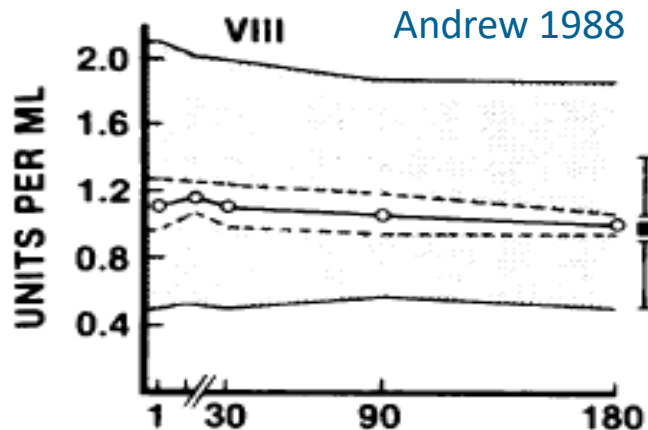


- Valeurs diminuées à la naissance
- Valeurs adultes : vers l'âge de 3 à 6 mois
- Maturation spécifique à chaque facteur : FVII>FX>FII>FIX
- FIX : maturation lente (6 mois), décalée/autres facteurs

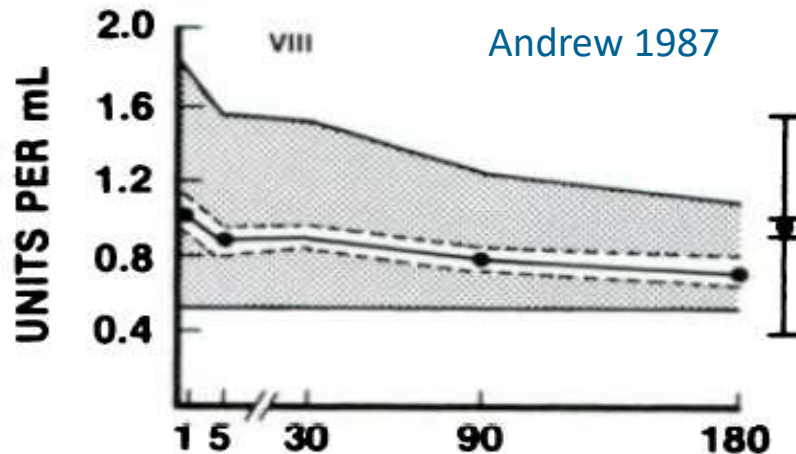
Conséquences : baisse du TP / hémophilie B mineure difficile à diagnostiquer à la naissance et chez le nourrisson



Facteur VIII : évolution en période néonatale



Prématuré



Nouveau-né à terme

- Valeurs élevées à la naissance
- Grande variabilité inter-individuelle

Hémophilie A mineure difficile à diagnostiquer à la naissance



Tests globaux de coagulation en période néonatale

TCA

Allongé jusqu'à l'âge de 6 mois en moyenne : ↓ PK, KHPM, FXII, FXI, IX, II, X
Grandes variations en fonction de l'âge gestationnel

TP

Diminué : ↓ FII, VII, X
Mais TP souvent normal, car mal corrélé à la ↓ des facteurs II, VII et X à la naissance (hypercoagulabilité physiologique),



TP peu informatif chez le nouveau-né < 1 mois

Préférer les dosages spécifiques des F II, V, VII, X (ou VII+X)

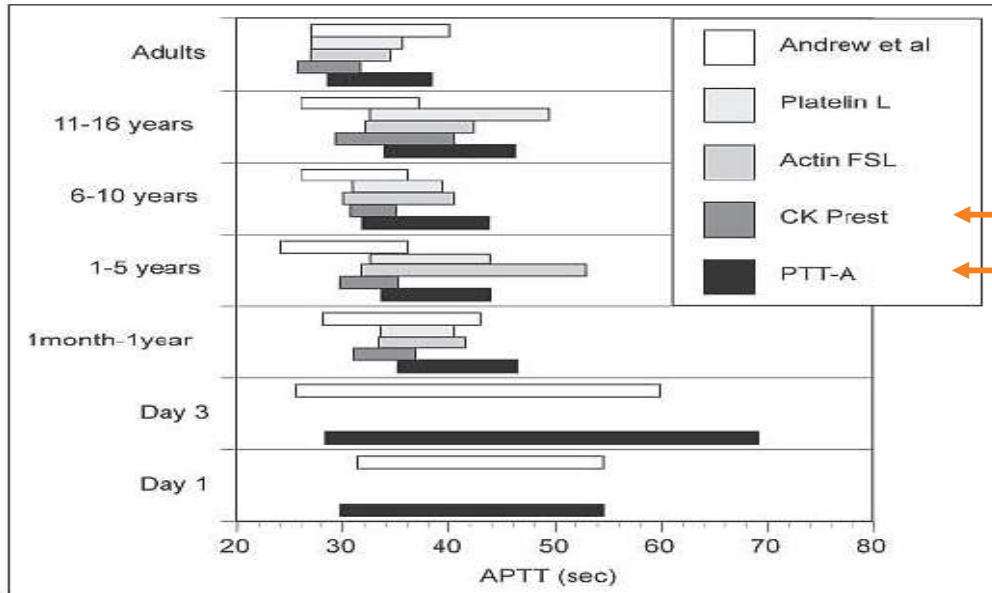
Toulon et al Thromb Haemost . 2016

Chez le nouveau-né : rechercher la cohérence entre les résultats du TCA et du TP

- ↑ TCA proportionnel à ↓ FII, VII, V (ou ↓ TP)
- Si ↑ TCA non corrélé à la baisse des FII, VII, X : penser à un déficit en un facteur de la voie endogène



Valeurs de référence TCA/TCK en pédiatrie



TCK
TCA

TCA/TCK : Dispersion des résultats
Importance du choix du réactif



□ Nina, née à terme

Bilan à J1 de vie : intervention chirurgicale dans le cadre d'une cardiopathie sévère

Etape 1

TCK = 47"/31" (R=1,51)
(TP = 75%)

Etape 2
(réalisée en systématique)

FII = 55%
(FVII = 47%)
FX = 41%
FV = 75%
Fg = 2,70 g/l

Etape 3 (bilan pré-opératoire)

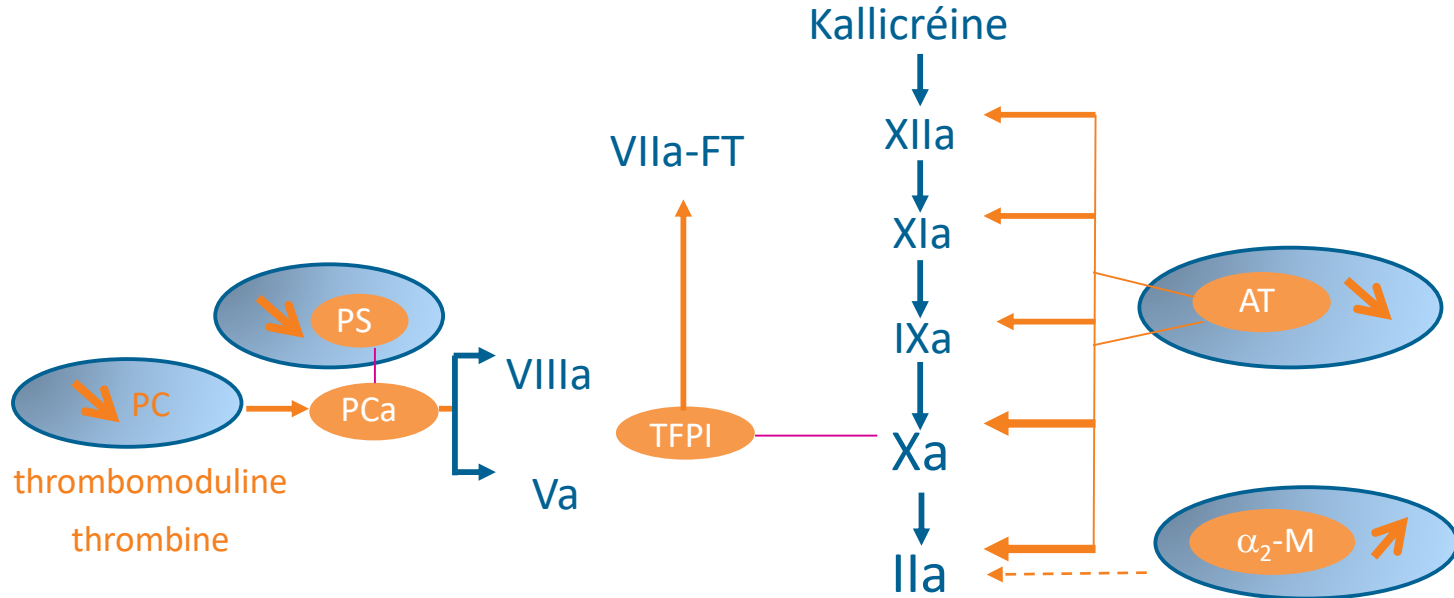
FVIII : 90 %
FIX : 33 %
FXI : 46 %



Bilan considéré comme physiologique pour l'âge :
chirurgie autorisée, sans traitement préventif du risque hémorragique



La coagulation et sa régulation en période néonatale



- Niveau d'inhibition comparable à celui de l'adulte
- Rôle protecteur de l' α_2 macroglobuline contre la thrombose



Valeurs de référence en pédiatrie : données de la littérature

Etudes prospectives :

- nouveau-né à terme : Andrew M. Blood 1987; 70: 165-72
- nouveau-né prématuré : Andrew M. Blood 1988; 72: 1651-57
- enfants de 1 à 16 ans : Andrew M. Blood 1992; 80: 1998-2005
- enfants de 7 à 17 ans : Flanders MM, 2005 et 2007
- enfants de 0 à 16 ans : Monagle P. Thromb Haemost 2006; 95: 362-72
- enfants de 1 à 18 ans : Appel IM. J Thromb Haemost; 2012; 10: 2254-63
- enfants de 0 à 16 ans : Attard C. J Thromb Haemost; 2013; 11: 1850-4
- enfants de 15 jours à 17 ans : Toulon P. Thromb Haemost; 2016; 116: 9-16

Données suffisantes pour les tests spécifiques,
encore imparfaites pour les tests globaux (TCA/TQ) de 0 à 12 mois



Comment établir des valeurs de référence en pédiatrie ?

La théorie

Chaque laboratoire devrait établir ses normes en fonction de :

- Sa population
- Ses conditions pré-analytiques
- Son analyseur
- Ses réactifs

La pratique

- Difficultés à avoir des cohortes suffisantes de patients
- Se référer aux données de la littérature en analysant les publications ayant des méthodologies les plus proches des pratiques du laboratoire, en particulier pour les tests globaux (norme NF EN ISO 15189, SH REF 02, SH GTA 04)

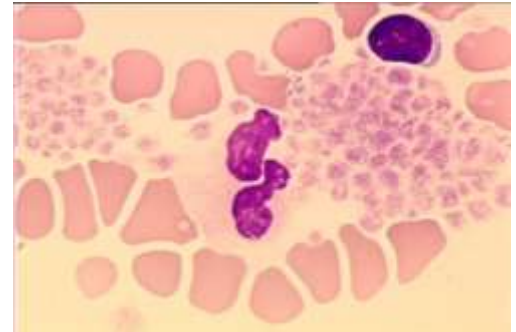


Le prélèvement : étape essentielle à maîtriser, mais difficultés chez le nouveau-né

- ❑ Prélèvements non conformes, plus fréquents chez le nouveau-né et l'enfant :
 - Difficultés techniques de prélèvement, problèmes d'abord veineux (prélèvements coagulés et tubes insuffisamment remplis)
 - Hypercoagulabilité physiologique
 - Hématocrite élevé du nouveau-né (> 55%)

- ❑ **Fausse thrombopénie** (agglutination des plaquettes)

- ❑ **Activation de la coagulation**
(↑ FV, ↑ FVIII, ↓ fibrinogène, ↑ D-dimères)





Indications de l'exploration de l'hémostase en pédiatrie

Bilan préopératoire

- Indispensable avant l'âge de la marche, même avant une chirurgie à faible risque hémorragique (HAS et recommandations d'experts SFAR 2012)

Hémorragie / Chirurgie hémorragique

- Syndrome hémorragique : guider la transfusion (*Catford K et al, Transfusion 2014*)
- Pathologie s'associant à des troubles de l'hémostase (maladie métabolique, maladie hépatique, détresse respiratoire, ...)

Thrombose

- Accident thrombotique grave
- Purpura fulminans

Histoire familiale



Difficultés de l'exploration de l'hémostase chez le jeune enfant

Antécédents peu informatifs

- Interrogatoire de la famille néanmoins nécessaire à la recherche d'une éventuelle histoire familiale.

Attention à un interrogatoire négatif (mutations *de novo*)

Difficultés d'interprétation

- Connaitre la physiologie (hémostase en développement, valeurs de référence, âge post-natal / âge gestationnel)
- Contexte clinique / Statut en vitamine K
- Manque de sensibilité et de spécificité des tests globaux (TCA et TP)

Difficultés pré-analytiques



Quels examens d'hémostase recommandés chez un nouveau-né ?

Bilan pré-opératoire

- NFS
- Plaquettes (N>150 G/l)
- TCA (ratio normal: 1.30 à 1.50 ?)
- FII, VII, X (N>30%)
- FV (N>65%)
- Fibrinogène (N>1.50 g/l)

- Bilan d'hémostase systématique avant l'âge de la marche
- Résultats à confronter aux ATCD familiaux et à l'examen clinique

Syndrome hémorragique

- NFS Plaquettes
- **FVIII et IX**
- FXI
- FII,V,VII,X
- Fibrinogène
- F Willebrand
- 2^{ème} intention :
FXIII, Fonctions plaquettaires (TO, CMF)

Devant toute hémorragie néonatale inexpliquée, dosage systématique des **FVIII et IX** a minima



☐ Marc, nouveau-né à terme

J1 = Hémorragie digestive

→ transfert en Réanimation (transfusions)

Bilan d'Hémostase =

Plaquettes : 200 G/l

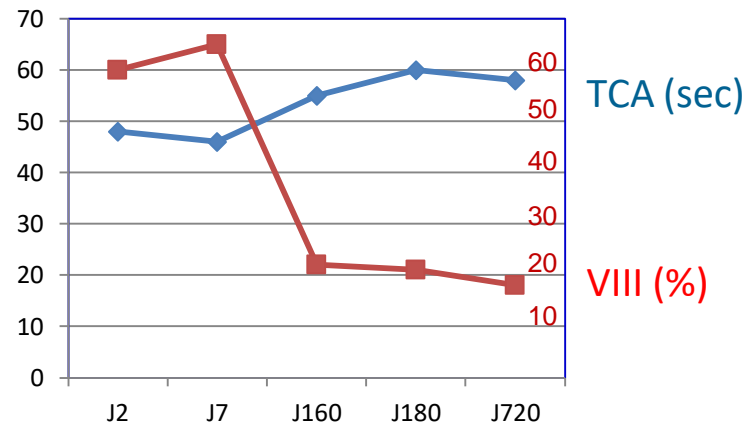
TCK M/T : 1.37

TP : 74 %

Fibrinogène : 3,65 g/L

FVIII : 60 %, VWFag : 92 % (ratio **FVIII/VWFag : 0,65**, NI>0,70),

VWRCo : 86 %, FIX : 50 %, FXI : 42 %



Hémophilie A mineure



- Toute hémorragie inexpiquée doit conduire à la réalisation d'un bilan d'hémostase
- Tests globaux peu informatifs, dosages spécifiques FVIII et IX
- Interpréter les résultats en fonction des valeurs de référence / l'âge (taux augmenté du FVIII en période néonatale pouvant masquer un éventuel déficit)



❑ Théo, âgé de 3 mois, ancien prématuré

➤ Bilan avant chirurgie :

TCA M/T : 1.58

TP : 70 %

Fg : 1,80 g/l

FII : 50 %

FVII : 65%

FX : 60 %

FV : 110 %

FVIII : 85 %

FIX : 18 %

FXI : 36 %



Deux questions :

- Chirurgie sous concentrés de facteur IX ? Oui

- Déficit en facteur IX pouvant évoquer une hémophilie B mineure ? Contrôle à distance

➤ Contrôle du bilan d'hémostase, 8 mois plus tard :

TCA M/T : 1.12, TP : 92 %

Fg : 3,07g/l

FVIII : 96 %, FXI : 101 %

FIX : 88%

Un déficit en facteur IX chez le nourrisson n'est pas synonyme d'hémophilie B mineure : taux à interpréter en fonction de l'âge

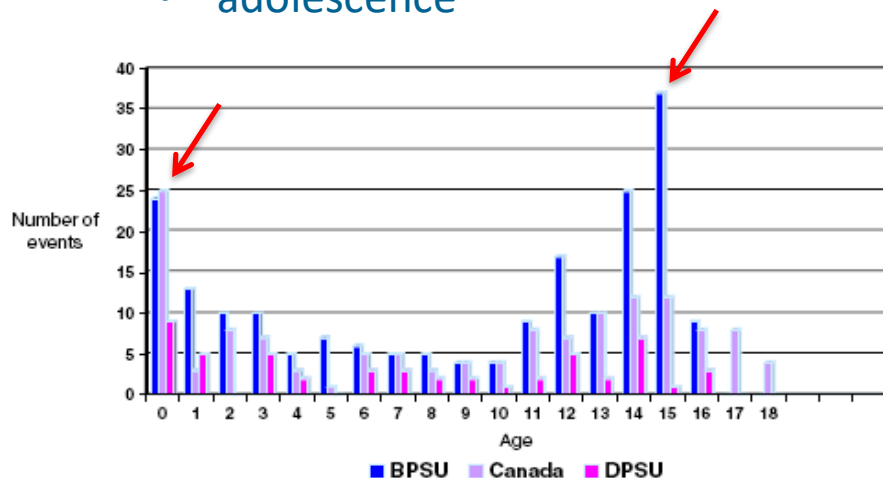


Thromboses chez l'enfant : données épidémiologiques

	Hospitalisés	Population générale
Nouveau-nés (p 10 000) (Nowak-Göttl, 1997)	24	0,51
Enfants (p 10 000) (Andrew, 1994)	5,3	0,07
Adultes (p 10 000)		200-500

Deux pics de fréquence :

- premier mois de vie
- adolescence





Thromboses néonatales : facteurs de risque

Acquis

Cathéter central

Anoxie périnatale
Déresse respiratoire
Diabète maternel
Déshydratation
Infection
Entérocolite ulcéronécrosante
...

Génétiques

Facteur V G1691A
Facteur II G20210A

➤ Protéine C
➤ Protéine S
➤ AT

Maladie multifactorielle



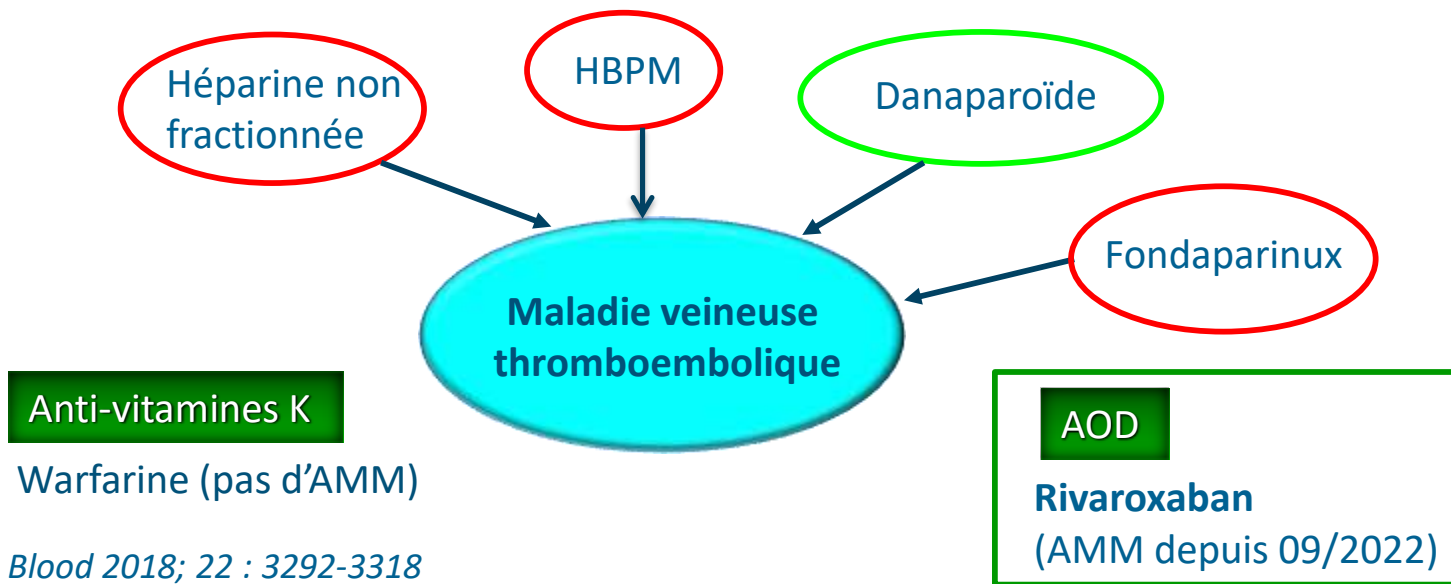
Thromboses néonatales : intérêt du bilan de thrombophilie ?

- **Non systématique**
- **Sévérité de l'accident thrombotique ?**
- **Élément de discussion pour la prise en charge ?**
 - Influence sur la prise en charge thérapeutique
 - Prévention future des circonstances à risque de thrombose (puberté, immobilisation, pathologies à risque thrombotique...)
 - Enquête familiale



Traitements anti-thrombotiques chez l'enfant

Inhibiteurs indirects et directs de la thrombine et/ou du FXa





Particularités des traitements anti-thrombotiques chez l'enfant

1- AMM : Non pour un certain nombre des anti-thrombotiques, dont les HBPM et les AVK.
Oui pour le rivaroxaban.

2- Formulations des HBPM et AVK non adaptées au très jeune enfant, d'où des préparations faites à partir des formulations adultes (risques d'erreur)

3- Adaptation des posologies selon l'âge et le poids

4- Risque élevé de surdosage (hémorragies) et de sous-dosage (inefficacité du traitement anti-thrombotique)

5- Nécessité d'une surveillance biologique étroite :

➤ Héparines : activité anti-Xa HNF ou HBPM
plaquettes

➤ AVK: INR



Pour conclure

- **Connaître les particularités de l'hémostase pédiatrique permet :**
 - de déterminer les tests les plus pertinents à réaliser en période néonatale
 - d'interpréter au mieux un bilan biologique « perturbé »
- Tout particulièrement chez le nouveau-né, un bilan biologique systématique a peu de valeurs s'il ne s'associe pas à une **évaluation clinique soigneuse**

Nécessité d'une concertation étroite entre le biologiste et le clinicien