

HEMOSTASE PEDIATRIQUE

Docteur DESPREZ Dominique

CRC MHC

HUS 2023



Non l'enfant n'est pas un adulte en miniature....(Lippi G and Coll 2007)

Existence de nombreuses particularités



The influence of developmental haemostasis on the laboratory diagnosis and management of haemostatic disorders during infancy and childhood. Maureen Andrew, MD, Christophe Male, et al.

Clinics in Laboratory Medicine. 1999 ; 19 : 39-69

PLAN

Particularités physiologiques de l'hémostase pédiatrique

Exploration de l'hémostase pédiatrique

Caractéristiques de l'hémostase chez l'enfant

Utilité des examens biologiques d'hémostase en clinique (bilan préopératoire)

Cas clinique

1

Particularités physiologiques de l'hémostase pédiatrique

Forte influence de l'âge gestationnel sur la maturation des différentes composantes de l'hémostase

- Maturation progressive depuis la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, voire jusqu'à l'adolescence
 - Maturation accélérée chez l'enfant prématuré
 - Variations quantitatives et qualitatives
 - Système dynamique fortement influencé par l'âge
- Problématique des valeurs de référence en fonction de l'âge

Système immature mais physiologique

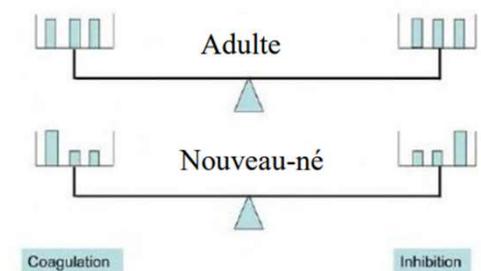
Coagulation Testing in Pediatric Patients: The Young Are Not Just Miniature Adults. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Semin Thromb Hemost. 2007 ; 33 : 816-20

-**Equilibre propre** au nouveau-né, au nourrisson et à l'enfant

-Dès la naissance, **système hémostatique efficace** contre la thrombose et l'hémorragie

*Peu de problème chez le nouveau-né bien portant, né à terme

*Mais vulnérabilité : majoration de la morbidité si prématurité, pathologies, anomalies acquises



Maturation physiologique de l'hémostase

Vie foetale

- Plaquettes : nombre normal dès la 18ème semaine de grossesse
- Pas de passage transplacentaire des facteurs de la coagulation
- Synthèse foétale des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation :
 - * Acteurs de la coagulation détectables dès la 5ème semaine de grossesse
 - * Coagulation du sang foetal : 11 semaines de grossesse
- Développement d'une vascularisation hépatosplénique
- Maturation du foie foetal
- Constitution des réserves en vitamines K

Maturation de l'hémostase

Période néonatale



-Immaturité hépatique physiologique

synthèse réduite de la plupart des protéines de la coagulation

- Clairance augmentée des protéines de coagulation

- Carence en vitamines K

- Faible passage transplacentaire de la vit K
- Faible concentration en vit K du lait maternel
- Absence de flore intestinale endogène dans les premiers jours de vie

2

Exploration de l'hémostase pédiatrique

Préanalytique

Analytique

Post-analytique

La phase préanalytique



Difficultés et pièges (1)

Activation du prélèvement

- Difficultés du prélèvement (FT)
- Prélèvement au cordon ombilical (FT)
- Prélèvement à la seringue (délai de mélange avec l'anticoagulant)
- Prélèvement sur cathéter (contamination par l'héparine)
- Risque élevé de coagulation du prélèvement in vitro
 - ➔ TCA raccourci
 - ➔ Hypofibrinogénémie

Difficultés et pièges (2)

Non respect de l'optimum calcique

(plasma hypercitraté, dilution)

Rq : La concentration de l'anticoagulant recommandée est celle de l'adulte (0,109 mol/l ou 3,2 %)

- Causes du non respect de l'optimum calcique

*Hématocrite élevée (> 55 %)

→ tubes d'hémostase non adaptés

→ possibilité d'adapter le volume d'anticoagulant

*Tubes mal remplis

- rejet du tube si remplissage < 80 % du volume total

- « acceptable » si remplissage entre 80 et 90 %.

Allongement du TCA, TQ

Diminution Facteurs de la coagulation



Difficultés et pièges (3)

Signaler les difficultés de prélèvement

Traiter le prélèvement le plus rapidement possible

Demander un prélèvement de contrôle

La phase analytique



Difficultés

Volume de sang

- Automates actuels :
 - Volumes morts restreints
 - Prise d'essai faible : 50 μL le plus souvent (voire 100 μL)

Stratégie de **choix** des tests les plus informatifs en fonction du volume de sang **disponible** et de **l'indication**

Choix des réactifs

- Impact du développement physiologique de l'hémostase

 - Choisir un réactif physiologiquement pertinent

Ex : Mesure de l'activité anti-Xa des héparines : chez le très jeune enfant ne pas choisir un test utilisant un apport d'antithrombine in vitro (déficit de l'antithrombine chez le nouveau-né, normalisation vers l'âge de 3 mois)

Ex: TCA et bilan « hémorragie »: préférer un réactif sensible aux déficits en FVIII et FIX plutôt qu'un réactif surtout sensible aux ACC lupique et à l'héparine.

La phase post analytique



Pour l'interprétation : tenir compte de

: Age gestationnel

: Age post-natal

: Statut en vitamine K

: Contexte clinique

❖ **Chaque laboratoire devrait établir ses propres valeurs de références, adaptées à:**

- sa population
- **son analyseur**
- **ses réactifs**
- **et à l'âge des enfants**

Définir des tranches d'âge (ex : nouveau-né, 1 mois à 1an, 1 à 5 ans, 6 à 10 ans, 11 à 16 ans)

Pas toujours réalisable

Se référer aux données de la littérature en analysant les publications ayant des méthodologies les plus proches des pratiques du laboratoire

- Andrew M. Blood 1987, 1988, 1992
- Monagle P. Thromb Haemost 2006
- Flanders MM. 2005-2007
- Appel IM. J Thromb Haemost 2012
- Attard C. J Thromb Haemost, 2013

3

Caractéristiques de l'hémostase pédiatrique

Hémostase primaire : plaquette (1)

- Rappel adulte: VN= 150 à 400 $10^9/L$
- apparition des plaquettes vers 15 semaine de gestation
- expression des allo Ag plaquettaire HPA-1a et HPA-3a
- chiffre stable au 2 et 3 trimestre, entre 200-300 $10^9/L$
- à la naissance : chiffre comparable à adulte
- VPM comparable à adulte
- pic à 2-3 semaines (augmentation de thrombopoeitine) et 5-6 semaines (réactionnel)

Hémostase primaire : plaquette (2)

-fonction plaquettaire

*hypoagrégabilité à la naissance jusqu'à 2 semaines (essentiellement à ADP)

*pas de traduction clinique, mais plus marqué chez prématuré

(augmentation de adhésivité et diminution de agrégation)

liée à défaut de signalisation et de mobilisation calcique intracellulaire

*défaut d'activation des principales GP

RQ: GPIIb IIIa et GPIb diminués sur plaquette au repos

Diagnostic d'une thrombopathie modérée difficile

Confirmer l'anomalie quelques mois plus tard

Diagnostic des anomalies majeures (maladie de Glanzman, Maladie de

Bernard Soulier...)

Hémostase primaire : facteur de Willebrand (1)

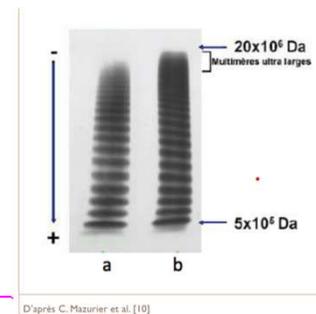
Facteur de Willebrand

- Décelable et proche de adulte des 20 semaines de gestation
- augmentation du FDW (antigène et activité) chez nouveau né et prématuré
- augmentation des MHPM → effet pro hémostatique puissant et augmentation de adhésivité au collagène

diminution de l'ADAMTS 13 (protéase du VWF)

- pas d'influence du gp sanguin pdt la 1 ère année
- raccourcissement du TO pdt la 1 ère année

→ efficacité de hémostase primaire grâce au FDW



Hémostase primaire : facteur de Willebrand (2)

Valeurs normales chez l'enfant

(Thrombosis Haemostasis 2001)

-diminution progressive du Willebrand jusqu'à 6-12 mois, puis valeur adulte

	Groupe O	Autres Groupes
Nombre	17	35
Age	1 à 10 ans	1 à 10 ans
TO Epi(sec)	<140	<120
TO ADP (sec)	<100	<90
vWF:RCO % moyenne	92	110

Coagulation (1)

-grosse influence de l'âge avec allongement des temps de coagulation en rapport avec immaturité hépatique et augmentation de clearance

1) Facteur Vit K dépendant (II, VII, IX, X, C et S)

- 10 à 30% entre 19 et 29 semaine de vie fœtale
- 30 à 50% à la naissance

Rq: d'autant plus bas que immaturité est grande

-+ déficit en vit K responsable de gamma-carboxylation des facteurs Vit K dépendant , avec un transfert materno foetal faible

-normalisation progressive (1:VII, 4:IX) → atteinte de limite < de adulte vers 6-12 mois

Rq

IX : maturation tardive (6 mois) défaut de synthèse du FIX liée à une expression plus lente du gène

Hémophilie B mineure difficile à diagnostiquer chez le nourrisson

Coagulation (2)

2) Phase contact (prékallicreine , KHPM, XI et XII)

- 20 à 40% chez prématuré
- 30-50% chez nouveau né à terme
- normalisation vers 6 mois

3) V et VIII

- Voisin de adulte
- Discrète diminution du V chez prématuré
- Discrète augmentation du VIII pdt les 15 1 ère jours de vieifficultés diagnostiques d'une hémophilie A mineure à la naissance

Coagulation (3)

4) Facteur XIII

-normal à la naissance

5) Fibrinogène

- Voisin de adulte

- Dysfibrinogénémie

- **Fibrinogène « fœtal » :**

- Enrichi en acide sialique

- défaut de polymérisation

- allongement du temps de thrombine (TT) et du temps de reptilase (TR)

Mais activité fonctionnelle in vivo équivalente au fibrinogène adulte

Coagulation (4)

4) Inhibiteur

- Equilibre entre activateur et inhibiteur
- Antithrombine III
 - *30% chez prématuré
 - *50% chez nouveau né à terme
 - *valeur de adulte à 3 mois
- Protéine C
 - *Valeur adulte qu'à 16 ans
- protéine S
 - *normalisé vers 6 mois
- TFPI et alpha macroglobuline
 - *normal , voir plus élevé que chez adulte

Fibrinolyse (1)

-immature à la naissance

1) Plasminogène

*30-50% à la naissance

2) Alpha antiplasmine

*comparable à adulte

3) Inhibiteur de l'activateur du plasminogène

*augmentation responsable de l'hypofibrinolyse

	Age						
	Day 1	Day 3	1 month – 1 year	1 – 5 years	6 – 10 years	11–16 years	Adults
D-Dimers (µg/ml)	1.47* (0.41–2.47)	1.34* (0.58–2.74)	0.22 (0.11–0.42)	0.25* (0.09–0.53)	0.26* (0.10–0.56)	0.27* (0.16–0.39)	0.18 (0.05–0.42)
	N=20 (10F / 10M)	N=23 (12F / 11M)	N=20 (7F / 13M)	N=40 (19F / 21M)	N=39 (12F / 27M)	N=21 (6F / 15M)	N=32 (19F/13M)

*Denotes values that are significantly different from adult values ($p < 0.05$).

Monagle, 2006

- D-dimères élevés chez le nouveau-né
- Forte ↓ dans le 1^{er} mois après la naissance,
Mais normalisation qu'à l'adolescence
- **Seuils utilisés chez l'adulte pour le diagnostic d'exclusion de thrombose : non validés chez le nouveau-né et l'enfant**

Monagle, 2006 ; Appel, 2012

-Nouveau né : tendance à hypercoagulabilité

- * diminution des inhibiteurs physiologiques

- * augmentation du VIII et Willebrand

- * augmentation de hématoците

-Enfant

- * génération de thrombine moindre

-Adolescent

- * augmentation du risque thrombotique

Récapitulatif : Hémostase néonatale vs adulte

Hémostase primaire	↔ Numération plaquettaire ↑ VWF ↓ TOP
Facteurs de la coagulation	↓ Facteurs vitamine K dépendants ↓ Facteurs phase contact ↔ FV, FXIII ↔ Fibrinogène ↑ FVIII
Inhibiteurs de la coagulation	↓ AT, PC, PS ↑ α2 macroglobuline
Fibrinolyse	↓ Plasminogène ↑ t-PA ↔ à ↑ PAI

4

Utilité des examens biologiques d'hémostase
en clinique (bilan préopératoire)

- - 1,2 à 1,5 fois plus long que chez l'adulte - + l'enfant est prématuré, + le TCA est allongé

Remarque : chez l'enfant, TCA souvent allongé du fait d'un ACC de type lupique transitoire, beaucoup plus fréquent que chez l'adulte

TQ : peu informatif chez le nouveau-né

Chez le nouveau-né (1er mois de vie) : mesurer les facteurs du complexe prothrombinique (FII, FV, FX, FVII) plutôt que le TQ

→ Tests globaux peu adaptés

Récapitulatif

Bilan de base chez le nouveau-né selon la quantité de plasma :

- 1) FII, FV, FX
- 2) Fibrinogène
- 3) TCA (TCK++)



❖ Bilan « Hémorragie »

- Syndrome hémorragique
- Pathologies s'associant à des troubles de l'hémostase (maladie métabolique, maladie hépatique, détresse respiratoire)
- Traitement maternel (anti-épileptiques)
- Histoire familiale (trouble de l'hémostase connu)



❖ Bilan « Thrombose »

- Accident thrombotique
- Purpura fulminans
- Histoire familiale (purpura fulminans, déficit connu)

→ Raffini L. *Thrombophilia in Children : Who to Test, How, When and Why ? Hematology/ The Education Program of the American Society of Hematology. 2008.*

❖ Bilan préopératoire

❖ Surveillance d'un traitement anticoagulant

Bilan préopératoire

- *Problématique principale en pédiatrie : détecter une anomalie de l'hémostase*, pour prévenir une complication hémorragique associée à la technique anesthésique ou chirurgicale
- Peu de littérature sur le sujet en dehors de l'amygdalectomie
(La majorité des études concluent à une faible valeur prédictive du bilan systématique)
- Evaluation clinique de la qualité de l'hémostase indispensable quel que soit l'âge de l'enfant
 - ATCD personnels, familiaux ++, examen clinique, traitements éventuels (remise d'un questionnaire standardisé)

RFE SFAR 2012

Si la marche n'est pas acquise : compléter l'évaluation clinique par un bilan biologique (TCA, numération plaquettaire)

Si la marche est acquise et l'étape clinique totalement négative : bilan biologique systématique non recommandé

4

La vraie vie: du simple au brainstorming

- Cas n1 version 1

Samuel , aîné d'une fratrie de 3 enfants

Absence d'antécédents familiaux hémorragiques

Né à terme

Expulsion compliquée avec spatule

Présente rapidement une importante bosse séro sanguine

Le pédiatre prescrit un bilan d'hémostase ou minicrase (terme consacré alsacien 😊)

Voici les résultats, contrôlés sur un nouveau prélèvement

TP = 85%

TCa =110 sec Tt= 16 sec

Fib= 3g/dl

Vous vous apprêtez à explorer l'allongement du TCA et doser les facteurs

- 1) De la voie endogène (8, 9, 11 et 12)
- 2) Du complexe prothrombotique
- 3) De la fibrinof ormation
- 4) De la fibrinolyse

Vous vous apprêtez à explorer l'allongement du TCA et doser les facteurs

- 1) De la voie endogène (VIII, IX, XI et XII)
- 2) Du complexe prothrombotique
- 3) De la fibrinoformation
- 4) De la fibrinolyse

Le VIII est <1%, le IX est à 53%; le XI est à 62% et le XII est à 70%

Il s'agit

- 1) d'une erreur analytique
- 2) d'une insuffisance hépatique aigue
- 3) d'une consommation aigue
- 4) d'une hémophilie A sévère

Il s'agit

- 1) d'une erreur analytique
- 2) d'une insuffisance hépatique aigue
- 3) d'une consommation aigue
- 4) d'une hémophilie A sévère

Sous réserve de la normalité du facteur de Willebrand

- Cas n2

Gringo, enfant né à terme, cadet d'une fratrie de 3 enfants

Absence d'antécédents familiaux hémorragique

Parents consanguins, d'origine manouche

Les parents sont alertes par des pétéchies périorbitaires

Lors de la mise au sein , il présente un saignement au niveau du frein de la langue

- Le pédiatre soupçonne une anomalie de l'hémostase primaire versant plaquettaire, le facteur de Willebrand activité étant à 175%
- Qu'allez vous prescrire en 1 ère intention?
 - 1) Temps d'occlusion
 - 2) Temps de saignement
 - 3) Agrégation en PRP
 - 4) Quantification des glycoprotéines par cytométrie

- Le pédiatre soupçonne une anomalie de l'hémostase primaire versant plaquettaire, le facteur de Willebrand activité étant à 175%
- Qu'allez vous prescrire en 1 ère intention?
 - 1) Temps d'occlusion
 - 2) Temps de saignement
 - 3) Agrégation en PRP
 - 4) Quantification des glycoprotéines par cytométrie

Gp IIb/IIIa <1000 sites par plt → Thrombasthénie de Glanzmann

- Cas n3

Lionel, enfant né à terme, âgé de 6 mois

Absence d'antécédents familiaux et personnel hémorragique

Lionel doit bénéficier d'une chirurgie en raison d'une volumineuse hernie inguinale

L'anesthésiste prescrit un bilan d'hémostase

- Est-ce justifié,

- 1) Oui

- 2) Non

- 3) Jocker

- Est-ce justifié,

- 1) Oui

- 2) Non

- 3) Jocker

L'enfant ne marchant pas : oui

- Voici les résultats

TP: 65% (II V VII X=60-65%) rTCA: 1,5(VIII: 126% IX : 31% XI:62% XII: 59%)

S'agit il d'une hémophilie B?

- 1) Oui
- 2) Non
- 3) Peut être

- Voici les résultats

TP: 65% (II V VII X=60-65%) rTCA: 1,5(VIII: 126% IX : 31% XI:62% XII: 59%)

S'agit il d'une hemophilie B?

1) Oui

2) Non

3) Peut être

Pour un enfant de 6 mois: VN du IX sont en moyenne à 59% (25-93%)

- Doit on supplémenter?

- 1) Oui

- 2) Non

- Doit on supplémenter?

- 1) Oui

- 2) Non

Contrôle dans 1 an

Compatible avec âge: pas de substitution

- Cas n4

Luckmann, nourrisson de 3 mois, allaitement maternel

Parents cousins germain

Père aurait saigné à la circoncision

Notion confuse d'un hématome ombilical à 2 mois

Admis aux urgences pédiatriques pour vomissements non fébriles

Convulsions H6

Scanner et IRM: volumineux hématomes sous duraux d'âges différents

Fo : hémorragie rétinienne

→ suspicion de bébé secoué

Mais au bout de 5 essais.....

Bilan d'hémostase contrôlé à 2 reprises

TP < 10%

TCA > 150s

FIB: 3 g/l

II VII X < 2%

V: 84%

IX < 1%

VIII: 184%

VWf: Rco: 162%

XIII: 92%

- Etiologie de cette perturbation majeure?
 - 1) Intoxication raticide/AVK
 - 2) Maladie hémorragique du nouveau né
 - 3) Défaillance hépatique
 - 4) Maladie métabolique , mais laquelle?

- Etiologie de cette perturbation majeure?

- 1) Intoxication raticide/AVK non exclue tableau biologique comparable
- 2) Maladie hémorragique du nné: Chez le nourrisson né à terme, sans risque particulier et allaité exclusivement, ce schéma est réduit à 3 doses, administrées par voie orale le premier jour, au cours de la première semaine et 1 mois après la naissance
ici naissance et J7: oui 30 j non tableau n'aurait pas été si intense
- 3) Défaillance hépatique: Non V normal
- 4) Maladie métabolique en faveur parents consanguins

—————> correction des anomalies par injection de Vit K

-Evocation d'anomalie de la vit K réductase
Mais Vit K administrée oxydée
Enz normale
-chromatographie : sp

Puis sur un bilan TG effondré

Puis sur un autre: vit D effondré

jamais résultat sur même bilan

Finalement: à J+90 effondrement des vit A E liposolubles

→ Diagnostic d'abétalipoprotéinémie(anomalie du transport des vitamines liposolubles)

Merci à vous et joyeuses Pâques