

SUJETS ABORDÉS

- ✓ Hémostase développementale
- ✓ Paramètres de la coagulation chez les nouveau-nés et les enfants par rapport aux adultes

L'équilibre hémostatique pédiatrique, différent de celui des adultes, est un processus évolutif à mesure que le système hémostatique change et devient mature de la vie fœtale à la vie adulte, en particulier au cours des premiers mois de la vie. La compréhension du concept d'hémostase développementale, désormais universellement accepté, est essentielle pour assurer un diagnostic et un traitement optimaux des maladies hémorragiques et thrombotiques chez l'enfant.

Hémostase développementale : l'hémostase est un mécanisme complexe impliquant à la fois des facteurs procoagulants et anticoagulants. Elle permet en fin de compte au sang de rester liquide lorsqu'il circule dans des vaisseaux intacts. Elle empêche aussi à la fois des saignements excessifs en favorisant la formation de caillots après une lésion endothéliale et une coagulation excessive en limitant la formation de caillots au niveau d'une lésion. L'équilibre hémostatique dépend essentiellement de paramètres nombreux, dont les plaquettes ainsi que les facteurs et les inhibiteurs de la coagulation, même si les cellules endothéliales et sanguines jouent un rôle important. Les enfants ne sont pas seulement des adultes « miniatures », du moins pour l'hémostase, puisque l'équilibre hémostatique pédiatrique est différent de celui des adultes. De plus, il s'agit d'un processus évolutif, comme l'ont montré Andrew *et al.* (1987), il y a plus de 30 ans, tant chez les nourrissons prématurés que chez ceux nés à terme. Ces auteurs ont démontré que le système hémostatique changeait et se développait tout au long de la vie fœtale et jusqu'à l'âge adulte, principalement au cours des premiers mois de la vie, et ont mis en avant le concept d'« hémostase développementale ». Les facteurs de coagulation d'origine maternelle ne sont pas en mesure de franchir la barrière placentaire en raison de leur taille. La synthèse par le fœtus des facteurs de coagulation commence tôt (à savoir au cours de la cinquième semaine de gestation pour le fibrinogène) et le sang est coagulable après onze semaines de gestation. Les plages de référence fœtales pour les paramètres de la coagulation ont été étudiées dans différents groupes d'âge gestationnel, et les taux plasmatiques médians se situaient, chez les fœtus âgés de 19 à 23 semaines, entre 10 et 30 % des valeurs adultes en fonction du paramètre évalué, augmentant progressivement jusqu'à des taux compris entre 10 et 50 % entre 30 et 38 semaines de gestation. Les premiers résultats d'Andrew *et al.* (1987) ont été confirmés par plusieurs études évaluant différentes populations pédiatriques dans des conditions techniques variées (c.-à-d. combinaisons de réactifs/analyseurs). Les critères de sélection des sujets étaient relativement homogènes entre ces études, certaines avaient cependant des critères d'inclusion/non-inclusion et des groupes d'âge légèrement différents. La principale différence entre les études était le nombre de sujets évalués dans chaque groupe d'âge, qui variait de 10 à plus de 500. Le processus de prélèvement, point clé à prendre en compte puisque le prélèvement de sang chez les nourrissons ou les nouveau-nés pourrait être plus problématique que chez les adultes, était comparable dans les différentes études, le sang étant prélevé par ponction veineuse dans des tubes contenant du citrate à 3,2 % (1 vol./9 vol.) au moyen d'aiguilles de calibre 18 à 24, en fonction de l'âge des patients. La plupart de ces études se sont principalement concentrées sur les dosages de l'activité pour la majorité des paramètres impliqués dans le système de coagulation, tandis qu'une seule étude a évalué les concentrations d'antigènes de divers

analytes. L'ensemble de ces études ont montré que, à la naissance, les taux plasmatiques de la majeure partie des protéines de la coagulation étaient d'environ la moitié de ceux mesurés chez l'adulte, à l'exception du FVIII:C et du FW, qui sont élevés, les nourrissons prématurés ayant des taux inférieurs à ceux des nourrissons nés à terme. Les valeurs adultes étaient atteintes à quelques mois de vie et jusqu'à l'âge de 16 ans pour des paramètres spécifiques tels que le facteur de coagulation VII ou la protéine C, comme indiqué dans le tableau 39. Alors que la tendance globale est cohérente entre les études, les différences en valeurs absolues sont probablement dues à des différences dans les réactifs et/ou les instruments utilisés pour mesurer ces paramètres, en particulier les tests de coagulation généraux tels que le TP ou le TCA. Le sous-comité du comité scientifique et de normalisation de l'ISTH recommande donc que chaque laboratoire définisse ses plages de référence en fonction de l'âge, selon les conditions techniques qui lui sont propres. Pour se conformer à la ligne directrice EP28-A3c (anciennement C28-A3c) du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), les plages de référence doivent être établies en testant au moins 30 personnes différentes, dans chaque groupe d'âge. L'obtention de suffisamment de plasma pour effectuer de nombreux tests auprès d'un grand nombre d'enfants « apparemment » sains soulève des problèmes logistiques qui dépasseraient de loin les capacités de nombreux laboratoires. Pour contourner cette difficulté, il est courant de se référer aux données de la littérature, en tenant compte de conditions techniques identiques, même si le processus pré-analytique, et en particulier le prélèvement de sang, pourrait être différent de celui utilisé dans un établissement donné. Les conditions techniques (c'est-à-dire la combinaison de réactifs et d'instruments) utilisées dans les principales publications sont rapportées dans le tableau 40. L'hémostase primaire a été moins étudiée. Cependant, la numération plaquettaire est généralement normale ou élevée à la naissance, atteignant les valeurs adultes dans l'année qui suit les hausses transitoires. Malgré l'hyperfactivité des plaquettes, en particulier en période néonatale, le temps de saignement et le temps d'occlusion (PFA100®) se sont révélés être plus courts chez les nouveau-nés, suggérant un potentiel hémostatique accru. La normalisation a eu lieu avant la fin du premier mois de vie. Ont été rapportés chez les nouveau-nés des taux de FW significativement plus élevés, qui ont ensuite baissé pour atteindre les valeurs adultes après une année de vie, à un moment où apparaît la hausse significative des taux plasmatiques dans les groupes sanguins non O par rapport aux groupes sanguins O.

Conclusions

La compréhension du concept d'hémostase développementale, désormais universellement accepté, est essentielle pour assurer une prévention, un diagnostic et un traitement optimaux des maladies hémorragiques et thrombotiques chez l'enfant. Il est donc obligatoire que le laboratoire utilise des plages de référence spécifiques à l'âge pour les paramètres de coagulation. Il semble impossible de demander à chaque laboratoire d'établir ses propres intervalles de référence pour chaque paramètre de coagulation dans les conditions techniques qui lui sont propres, impliquant de tester au moins 120 personnes saines dans chaque groupe d'âge, comme le recommande la ligne directrice EP28-A3c (anciennement C28-A3c) du CLSI. Par conséquent, la meilleure option pour un laboratoire serait de traduire les résultats de la littérature en plages de référence locales pour les nouveau-nés et les enfants, en tenant compte de son environnement technique spécifique. À cet égard, des données sont déjà disponibles pour les combinaisons de réactifs et d'analyseurs des fabricants actuels. Dans le cas des nouveaux arrivants, il conviendrait de réaliser des études spécifiques, de préférence multicentriques, afin d'établir les plages de référence pédiatriques spécifiques à l'aide de ces nouvelles combinaisons de réactifs et analyseurs.

Tableau 39. Paramètres de la coagulation chez les nouveau-nés et les enfants par rapport aux adultes : synthèse des résultats de test et de l'effet potentiel sur l'hémostase (d'après Toulon *et al.*, 2016)

Composant	Paramètre	Période néonatale (valeur moyenne)*	Normalisation	Impact sur l'hémostase
Hémostase primaire	Plaquettes FW Temps d'occlusion (PFA100®)	Normal ou augmentation Augmentation (153 %)* Raccourcissement	1 an (après les hausses transitoires) 3 mois 2 à 4 semaines	Hémostase primaire renforcée
Coagulation	FII, FVII, FIX, FX, FXI, FXII, PK, KHPM FV FVIII Fibrinogène TP TCA	Baisse (40-66 %)* Baisse (37-54 %)* Normal ou baisse (70 %)* Normal ou augmentation (100 %)* Normal** Allongement ou normal Allongement	1 an (jusqu'à 16 ans pour FVII) 1 an 1 an (jusqu'à 16 ans) 1 mois 1 an 1 an 1 an (jusqu'à 16 ans)	Potentiel de coagulation réduit
Inhibiteurs naturels de la coagulation	Antithrombine Protéine C Protéine S	Baisse (63 %) Baisse (35 %) Baisse (36 %)*	3 mois 16 ans 3 mois	Potentiel régulateur/inhibiteur réduit
Fibrinolysis	Plasminogène Alpha-2-antiplasmine tPA D-dimère	Baisse (36 %)* Normal ou baisse (85 %)* Augmentation Augmentation	6 mois 6 mois 1 semaine 16 ans	Augmentation de l'activité fibrinolytique

* En pourcentage (%) des valeurs adultes, d'après Andrew *et al.* (1987). ** Le fibrinogène fœtal peut être présent.

Tableau 40. Conditions techniques (marques d'instruments et de réactifs) utilisées dans les principales études rapportant les valeurs habituelles des paramètres de coagulation dans les populations pédiatriques (* indique que l'instrument et/ou les réactifs ne sont plus disponibles dans le commerce)

Auteurs	Instruments	Réactifs
Andrew <i>et al.</i> (1987, 1988)	ACL (Werfen)*	Divers*
Flanders <i>et al.</i> (2005, 2006)	STA-R (Stago)BCS (Siemens)	Principalement Stago
Monagle <i>et al.</i> (2006, 2011)	STA Compact (Stago)	Stago
Apple <i>et al.</i> (2012)	BCS (Siemens)CA-1500 (Sysmex)	Siemens
Attard <i>et al.</i> (2013)	Lecteur de microplaques	Stago
Toulon <i>et al.</i> (2016)	ACL TOP 500/700 (Werfen)	Siemens

Références

- Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(4): 341-356.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollesen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70(1): 165-172.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollesen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72(5): 1651-1657.
- Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofori F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80(8): 1998-2005.
- Appel IM, Griminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost* 2012; 10(11): 2254-2263.
- Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: Age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost* 2013; 11(10): 1850-1854.
- Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. *Clin Chem* 2005; 51(9): 1738-1742.
- Flanders MM, Phansalkar AR, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for uncommon bleeding and thrombotic disorders. *J Pediatr* 2006; 149(2): 275-277.
- Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, Ceriotti F, Garg U, Horn P, Pasce A, Sine HE, Zakowski J. CLSI Document EP28-A3C. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA. 2010; Vol.28, n°30.
- Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P; Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Developmental hemostasis: Recommendations for laboratories reporting pediatric samples. *J Thromb Haemost* 2012; 10(2): 298-300.
- Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: The young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(8): 816-820.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; 95(2): 362-372.
- Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16(6): 294-300.
- Roschitz B1, Sudi K, Köstenberger M, Muntean W. Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: Role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. *Acta Paediatr* 2001; 90(6): 664-670.
- Toulon P. Developmental hemostasis: Laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol* 2016; 38 Suppl 1: 66-77.
- Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, Arcizet J, Giacomello R, De Pooter N. Age dependency for coagulation parameters in pediatric populations. Results of a multicenter study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost* 2016(1); 116: 9-16.
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119(2): 295-309.