



L'hémostase en pédiatrie, ses particularités, les principales pathologies hémorragiques et leur gestion ☆☆☆

Marie-Françoise Hurtaud-Roux¹, Anne Vincenot¹, Dominique Lasne²

Disponible sur internet le :
19 avril 2018

1. AP-HP, hôpital Robert-Debré, service d'hématologie biologique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
2. AP-HP, hôpital Necker-Enfants-Malades, service d'hématologie biologique, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Correspondance :

Marie-Françoise Hurtaud-Roux, AP-HP, hôpital Robert-Debré, service d'hématologie biologique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.
marie-francoise.hurtaud@aphp.fr

Mots clés

Hémostase
Nouveau-né
Enfant
Chirurgie
Maladies hémorragiques

Résumé

Chez l'enfant, et plus particulièrement chez le nouveau-né, les mécanismes complexes, qui permettent la prévention des hémorragies et des thromboses en associant l'action des plaquettes et de nombreuses protéines de la coagulation et de la fibrinolyse, présentent d'importantes particularités par rapport à l'adulte. Le système de l'hémostase est décrit comme « immature » et en développement, ce qui reflète les changements quantitatifs et qualitatifs présents dès la période fœtale, se poursuivant chez le nouveau-né et chez l'enfant. Néanmoins, l'hémostase du nouveau-né à terme reste équilibrée, sans saignements ni thromboses, mais cet équilibre est fragile. L'histoire clinique de l'enfant avant l'âge de la marche étant insuffisante, l'exploration biologique de l'hémostase va être capitale pour apprécier un éventuel risque hémorragique avant un geste invasif. L'interprétation des examens biologiques d'hémostase devra tenir compte des particularités physiologiques, les valeurs de référence étant spécifiques à chaque tranche d'âge, mais aussi d'éventuels antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux. Elle devra également prendre en compte les possibles interférences pré-analytiques, en particulier liées aux difficultés de prélèvement, pouvant interférer sur les résultats. Cette revue abordera également les principales pathologies de l'hémostase susceptibles d'être découvertes lors d'un bilan pré-opératoire en pédiatrie.

☆ « Texte présenté à la Journée monothématique de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) : Anesthésie pédiatrique pour tous, 16 mai 2018, Paris ».

☆☆ « Ce texte a été publié sous la seule responsabilité des auteurs et du comité scientifique de la « Journée monothématique de la Sfar ». Il n'a pas fait l'objet d'une évaluation par le bureau éditorial de la revue Anesthésie & Réanimation ».

Keywords

Haemostasis
Newborn
Infant
Bleeding disorders
Surgery

■ Summary

Paediatric haemostasis, features, main haemorrhage disorders and care

In infants, and in particular in neonates, the complex mechanisms, preventing haemorrhage and thrombosis through platelets and proteins of coagulation and fibrinolysis, have important specificities compared to adults. Paediatric haemostasis is described as an evolving system with qualitative and quantitative changes and maturation throughout the foetal, neonatal and childhood period. Nevertheless, the haemostatic system remains balanced in full-term infant, without bleeding nor thrombosis but this balance is fragile. Since the clinical history of the child before the age of walking is poor, the biological exploration of haemostasis is required to assess a possible haemorrhagic risk before an invasive procedure. To ensure optimal detection of the increased bleeding risk, it is essential to take into account the personal and family history, the reference values for each age group, as well as any preanalytical interference, particularly related to difficulties of blood collection. This review will also address the main pathologies of haemostasis likely to be discovered during a preoperative paediatric evaluation.

Introduction

L'hémostase pédiatrique, et tout particulièrement l'hémostase du nouveau-né, présente de nombreuses particularités qui doivent être connues des équipes médicales impliquées dans le diagnostic et le traitement des anomalies de la coagulation. Le système de l'hémostase du nouveau-né est décrit comme un système en développement, reflet des changements quantitatifs et qualitatifs importants durant le dernier mois de vie intra-utérine et dans les jours qui suivent l'accouchement et se poursuivent dans la première année de vie [1,2]. La connaissance de ces particularités est indispensable à l'interprétation des principaux examens d'hémostase réalisés à cette période de la vie. Seront abordés dans cette revue le diagnostic et la prise en charge des pathologies hémorragiques les plus fréquemment rencontrées en pédiatrie. Un point sera également réalisé sur les

anomalies biologiques découvertes lors d'un bilan préopératoire et ne s'associant pas à un risque hémorragique.

Particularités physiologiques de l'hémostase du nouveau-né et de l'enfant

L'hémostase primaire

Chez le nouveau-né à terme et le prématuré, la numération plaquettaire est normale, entre 150 et $450 \times 10^9/L$ (tableau I). Son évolution dans les premières semaines de vie montre une élévation régulière du nombre de plaquettes avec 2 pics d'hyperplaquettose, le premier vers 2 à 3 semaines, en rapport vraisemblablement avec des concentrations élevées de thrombopoïétine, protéine régulatrice de la mégacaryocytopoïèse et le deuxième vers 6 à 7 semaines, le plus souvent réactionnel, lié à une infection, une carence martiale ou un contexte post-opératoire. Le nombre de plaquettes peut atteindre $750 \times 10^9/L$ [3].

À la naissance, l'étude des fonctions plaquettaires a montré une diminution de l'agrégation plaquettaire chez le nouveau-né à terme et le prématuré, sans différence entre ces deux groupes de patients, et ce jusqu'à la 2^e semaine de vie [4,5]. Ces particularités n'ont pas de traduction clinique, les capacités d'adhésion des plaquettes semblant compenser le défaut d'agrégation.

En période néonatale, l'expression des complexes membranaires plaquettaires GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène) et GPIb (récepteur du facteur Willebrand) présente certaines particularités observées avant et après activation des plaquettes en cytométrie en flux et témoigne d'un défaut d'activation des plaquettes à cette période de la vie [6]. Le complexe glycoprotéique GPIIb/IIIa (CD41a et CD61) est diminué sur la plaquette au repos, mais son externalisation est satisfaisante après activation plaquettaire. L'expression de la GPIb (CD42b) est diminuée

TABLEAU I
Hémostase néonatale versus adulte

Composante	Comparaison nouveau-né/adulte
Hémostase primaire	↔ Numération plaquettaire ↑ F Willebrand
Facteurs de la coagulation	↓ FII, FVII, FIX, FX ↓ FXI, FXII, PK, KHPM ↔ FV, FXIII ↔ Fibrinogène ↑ FVIII
Inhibiteurs de la coagulation	↓ Antithrombine ↓ Protéines C et S
Fibrinolyse	↓ Plasminogène ↑ tPA ↑ PAI

par rapport à l'adulte. Il existe un défaut d'internalisation de GPIb après activation plaquettaire.

Le facteur Willebrand (VWF) (antigène et activité) est élevé chez le nouveau-né à terme et le prématuré (*tableau I*). Il diminue progressivement jusqu'à 6 à 12 mois, puis augmente de façon progressive jusqu'à l'âge adulte [7,8]. Le taux n'est pas influencé par le groupe sanguin chez l'enfant de moins de 1 an [7]. De plus, chez le fœtus et le nouveau-né, les multimères de très haut poids moléculaire sont présents en circulation [9]. Leur présence s'accompagne d'un effet pro-hémostatique puissant en induisant une augmentation significative de la capacité d'adhésion des plaquettes au collagène. Elle se traduit in vitro par une augmentation de l'agglutination des plaquettes en présence de ristocétine et un raccourcissement des temps d'occlusion plaquettaire, sur l'automate PFA-100 (Siemens) [10]. En période néonatale, l'hémostase primaire est donc efficace, avec un rôle essentiel exercé par le facteur Willebrand.

La coagulation plasmatique

Le développement de la coagulation est très influencé par l'âge. À la naissance, les temps de coagulation, le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline avec activateur (TCA), sont allongés. Ceci est le reflet d'une synthèse hépatique diminuée de la majorité des facteurs (F) de la coagulation et de leur clairance augmentée. Cette synthèse est également dépendante des réserves en vitamine K pour certaines protéines de la coagulation. Comparée au nouveau-né à terme, la maturation de la coagulation est accélérée chez le prématuré et les taux des protéines de la coagulation rejoignent ceux du nouveau-né à terme vers l'âge de 6 mois [1,2,7,8,11,12]. La génération de thrombine dans le plasma du nouveau-né est diminuée par rapport à celle d'un plasma adulte [13]. Néanmoins, étudiée en présence de thrombomoduline (activateur de la protéine C), elle est comparable à celle de l'adulte, indiquant que l'équilibre hémostatique est préservé à cet âge de la vie.

Les facteurs de la coagulation

À la naissance, les taux des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) ont des valeurs comprises entre 30 et 50 % [1]. Le déficit est d'autant plus important que la prématurité est grande [14]. Il est principalement le reflet de l'immaturité hépatique, à laquelle s'associe une carence en vitamine K, cofacteur d'une carboxylase hépatique assurant la gamma-carboxylation des FII, VII, IX et X et des inhibiteurs de la coagulation, les protéines C (PC) et S (PS). Le transfert materno-fœtal de la vitamine K étant faible, le nouveau-né présente des réserves diminuées en vitamine K1. La normalisation des facteurs est progressive, le FVII est le premier à atteindre les valeurs de l'adulte, puis le X, le II et le IX. Entre 6 et 12 mois, la limite inférieure des valeurs normales de l'adulte est atteinte. La correction est plus lente pour le FIX et se situe vers l'âge de 12 mois.

Les facteurs de la phase contact (XI, XII, prékallicréine et kininogène de haut poids moléculaire) sont bas à la naissance, entre

20 et 40 % chez le prématuré et entre 30 et 50 % chez le nouveau-né à terme avec une normalisation vers 6 à 12 mois. Le déficit en l'un de ces facteurs (excepté le FXI) ne s'associe pas à un risque hémorragique, mais leurs taux bas contribuent largement à l'allongement du TCA chez le nouveau-né et le nourrisson.

Les concentrations des FV et VIII sont voisines de celles de l'adulte (*tableau I*). Chez le prématuré, le taux de FV est discrètement abaissé, voisin de 60 %. Chez le nouveau-né à terme et le prématuré, les valeurs de référence du FVIII sont très larges, mais les taux sont le plus souvent supérieurs aux valeurs normales de l'adulte dans les premiers jours de vie, avec une normalisation à partir du 15^e jour de vie [1,2,11].

À la naissance, la concentration du fibrinogène est normale (*tableau I*). Néanmoins, l'activité mesurée par la méthode de Clauss est inférieure à la concentration antigénique, faisant penser qu'il existe un fibrinogène « fœtal », responsable de l'allongement modéré des temps de thrombine et de reptilase observé chez le nouveau-né [15]. Le taux de FXIII est normal dès la naissance [1,8].

Les inhibiteurs de la coagulation et les composantes de la fibrinolyse

Il existe chez le nouveau-né et le nourrisson, tout comme chez l'enfant et l'adulte, un équilibre entre les activateurs de la coagulation et leurs inhibiteurs.

Le taux d'antithrombine, principal inhibiteur de la thrombine, est d'environ 30 % chez le prématuré et 50 % chez le nouveau-né à terme. Les valeurs adultes sont atteintes vers l'âge de 3 mois. Les taux de PC et PS, synthétisées par le foie en présence de vitamine K, sont bas à la naissance. La diminution est particulièrement importante pour la PC, dont les taux varient entre 18 et 50 % chez le nouveau-né à terme et le prématuré et restent significativement diminués jusqu'à l'âge de 16 ans, comparés aux valeurs normales de l'adulte. Les taux de PS restent diminués jusqu'à l'âge de 6 mois, la PS totale atteint des taux comparables à ceux de l'adulte vers l'âge de 3 mois [2,7,8,12]. La fibrinolyse, système permettant la dissolution du caillot de fibrine formé lors de la coagulation plasmatique, est immature à la naissance [16].

Exploration biologique de l'hémostase chez l'enfant

Contraintes pré-analytiques

La qualité du prélèvement constitue un problème important chez le nouveau-né et le prématuré, elle conditionne cependant la qualité des résultats. En pédiatrie, le clinicien souhaite limiter le volume sanguin prélevé et éviter tout geste invasif, douloureux, en particulier les ponctions veineuses répétées. Les analyseurs d'hémostase permettent désormais la prise en charge des prélèvements pédiatriques par une miniaturisation des techniques. Le biologiste doit adapter son automate à une

activité pédiatrique et privilégier les tests ayant une prise d'essai faible (tests dilués, dosages des facteurs), par rapport aux tests nécessitant du plasma pur. En raison du faible volume de plasma recueilli, il réalise les examens ayant le plus de pertinence clinique à cet âge de la vie.

En période néonatale, les non-conformités pré-analytiques les plus fréquentes sont le remplissage insuffisant du tube et le prélèvement coagulé. Elles s'expliquent par les difficultés techniques de prélèvement et d'abord veineux, aggravées par l'hypercoagulabilité physiologique du nouveau-né et son hémato-crite élevé, souvent supérieur à 55 %. En accord avec les recommandations pré-analytiques émises par le GFHT [17], les principales règles à respecter pour un prélèvement d'hémostase de qualité en pédiatrie sont les suivantes : privilégier le recueil du sang à partir d'un prélèvement veineux, parfois artériel, jamais capillaire, utiliser des aiguilles de prélèvement dont le diamètre ne doit pas excéder 25 gauge et des micro-tubes de 1 mL minimum, éviter l'utilisation de tubes « sous vide » chez le nouveau-né (risque de remplissage insuffisant), acheminer rapidement le prélèvement au laboratoire.

Examens d'hémostase recommandés et leur interprétation

Chez le nouveau-né et l'enfant, l'indication la plus fréquente d'exploration de l'hémostase concerne l'évaluation du risque hémorragique, le plus souvent réalisée dans le cadre d'un bilan préopératoire ou avant un geste invasif qui compte tenu des limites de l'anamnèse est recommandé dans cette population jeune, avant l'âge de la marche [18,19]. L'exploration de l'hémostase doit comprendre une numération plaquettaire et une évaluation de la coagulation qui tient compte du contexte clinique, familial et des particularités physiologiques vues ci-dessus. L'interprétation des tests globaux (TQ et TCA) est délicate en période néonatale. De plus, le TQ est souvent moins informatif que le dosage des facteurs de la voie exogène car il n'est pas toujours corrélé aux taux des FII, V, VII et X et il n'est pas rare d'avoir un TQ supérieur à 70 %, malgré des taux de FII, VII et X physiologiques pour l'âge, c'est-à-dire inférieur à 50 % [8]. C'est pourquoi, il est recommandé de doser les FII, V, VII, X et le fibrinogène plus informatifs que le TQ en période néonatale. Le TCA est un test global dépendant de tous les facteurs de la coagulation excepté les FVII et XIII. Mais son interprétation est parfois délicate car il manque de spécificité pour le dépistage de déficits exposant à un risque hémorragique. Il est en effet également sensible à l'héparine et aux anticoagulants circulants de type lupique (LA) et cette sensibilité varie en fonction des réactifs. Dans l'indication préopératoire, il est préférable de choisir un réactif sensible aux déficits en facteurs et peu sensible aux anticoagulants circulants de type LA. Le TCA du nouveau-né est différent de celui de l'adulte : alors que chez l'adulte, on parle d'allongement du TCA avec la plupart des réactifs dès que le ratio malade/témoin est supérieur ou égal à 1,2, chez le

nouveau-né, le ratio est le plus souvent compris entre 1,3 et 1,5 lorsque l'on considère la valeur témoin adulte. L'interprétation du TCA se fera en fonction des valeurs de référence du laboratoire mais aussi en fonction de toutes les informations utiles à l'interprétation qui doivent être transmises par le prescripteur au laboratoire, à savoir l'âge corrigé en cas de prématurité, et les résultats de l'anamnèse qui bien que très courte peuvent révéler un risque hémorragique comme une hémorragie du cordon ombilical, l'existence d'une bosse séro-sanguine ou des antécédents hémorragiques familiaux. Si le TCA est jugé anormalement long, le dosage des facteurs VIII, IX et XI est indiqué et interprété selon les valeurs de référence pédiatriques. À la naissance, seul le diagnostic formel des déficits sévères le plus souvent homozygotes est possible, exception faite des déficits en FVIII et en VWF. En cas de doute sur un déficit modéré, il peut être utile de prélever les parents afin de conforter une suspicion de déficit constitutionnel. Un déficit en FVIII devra conduire au dosage de l'antigène et de l'activité du VWF [20].

Compte tenu des limites des tests globaux, en présence d'un syndrome hémorragique spontané ou provoqué (saignements postopératoires inexpliqués) sans qu'aucun antécédent familial ne vienne orienter vers le dosage d'un facteur spécifique, l'attitude sera différente et la meilleure pratique consiste à doser d'emblée les FII, V, VII, X, VIII, IX, XI, le fibrinogène. Ce bilan sera complété par un dosage de FXIII, dont le déficit sévère expose à un risque hémorragique en période néonatale ou après une chirurgie [21], ainsi que par une étude des plaquettes par cytométrie en flux bien adaptée aux prélèvements pédiatriques compte tenu des faibles quantités de sang qu'elle réclame, et interprétée en fonction des valeurs de références adaptées à l'âge [6].

Dans le cas particulier du syndrome du bébé secoué, d'après les recommandations récentes de l'HAS, le bilan d'hémostase doit comprendre TQ, TCA, fibrinogène, VWF (activité et antigène), FVIII, FIX et FXI [22].

Pathologies hémorragiques et leur gestion périopératoire

Même si l'histoire clinique de l'enfant est courte, il convient de rechercher les éléments pouvant évoquer une pathologie constitutionnelle de l'hémostase [18,19], certains étant plus évocateurs d'une pathologie de l'hémostase primaire, d'autres d'une anomalie de la coagulation :

- le mode d'apparition : saignements spontanés ou déclenchés par un traumatisme minime, saignements retardés ;
- la localisation : tissus superficiels (purpura pétéchial ou ecchymotique, hémorragies muqueuses), tissus profonds (hématomes, hémarthroses), hémorragies à la chute du cordon ;
- l'aspect clinique : purpura pétéchial, ecchymotique, saignements muqueux (épistaxis, gingivorragies, ménorragies), hématomes ;

- le caractère récidivant ;
- la présence d'une anémie par carence martiale, pouvant être le témoin de saignements répétés (épistaxis, ménorragies) ;
- l'existence d'antécédents hémorragiques familiaux, spontanés ou provoqués, le mode de transmission.

Thrombopénies isolées

Elles se définissent par une numération plaquettaire $< 150 \times 10^9/L$. Elles sont détectées lors d'un bilan systématique ou dans un contexte hémorragique. Plusieurs questions se posent : s'assurer de la réalité de la thrombopénie (absence d'amas plaquettaires), trouver l'étiologie et évaluer son retentissement pour proposer si nécessaire une prise en charge adaptée.

En période néonatale, les antécédents maternels doivent être connus (thrombopénie, splénectomie, prise médicamenteuse). Les thrombopénies sont fréquentes dans les unités de soins intensifs, 20 % à 35 % des nouveau-nés présentant une numération plaquettaire $< 150 \times 10^9/L$. Les causes acquises sont les plus fréquentes : hypoxie néonatale, infections. Un trouble de l'hématopoïèse, une cause immunologique (allo-immunisation materno-fœtale, auto-immunité maternelle) ou une origine constitutionnelle seront à rechercher dans un 2^e temps [23]. Les recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de santé (HAS) concernant la transfusion de plaquettes en néonatalogie et dans le contexte périopératoire, ont été mises à jour en octobre 2015 [24].

En dehors de la période néonatale, une origine auto-immune est suspectée chez un enfant sans antécédent particulier, en dehors d'un éventuel contexte infectieux, et avec un examen clinique négatif. Les manifestations hémorragiques sont en général de faible intensité dans les thrombopénies

immunologiques, périphériques. La prise en charge, avant un acte invasif, des enfants porteurs d'une thrombopénie immunologique doit être réalisée par le médecin référent du patient selon les recommandations émises par l'HAS [25].

Pathologies plaquettaires constitutionnelles

Elles sont rares, très hétérogènes sur le plan clinique et biologique. On distingue les thrombopénies et les thrombopathies constitutionnelles, associées ou non à une thrombopénie. En dehors de la thrombasthénie de Glanzmann, qui est la plus sévère des thrombopathies constitutionnelles, ces pathologies plaquettaires constitutionnelles sont rarement découvertes en période néonatale. Le risque hémorragique est très variable d'une pathologie à l'autre.

Concernant les thrombopénies, le caractère constitutionnel est évoqué après avoir exclu les causes de thrombopénies acquises, immunologiques en particulier. La classification des thrombopénies constitutionnelles (TC) est le plus souvent fondée sur la taille des plaquettes. Ainsi, 3 catégories de TC sont considérées après examen du frottis sanguin et mesure du volume plaquettaire moyen (VPM) [26]. Le *tableau II* résume les caractéristiques de ces différentes TC, selon la taille des plaquettes et le caractère syndromique ou non de la thrombopénie.

La plus fréquente des TC est la macrothrombopénie constitutionnelle liée au syndrome MYH9, de transmission autosomique dominante, conséquence de mutations localisées sur le gène *MYH9*. Ce syndrome a une expression phénotypique très variable [27]. La thrombopénie est soit isolée (syndrome de May-Hegglin), soit associée à une néphropathie ou une surdité de perception ou une cataracte. La thrombopénie est elle-même d'intensité variable, les plaquettes sont de taille très augmentée (plaquettes géantes) et l'examen du frottis sanguin montre

TABLEAU II

Principales thrombopénies constitutionnelles

	Thrombopénie isolée	Thrombopénie syndromique
Plaquettes de petite taille	Thrombopénie liée à l'X	Wiskott-Aldrich
Plaquettes de taille normale	Amégacaryocytose congénitale Thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies Thrombopénie ANKRD26	Thrombopénie avec absence de radius
Macro-plaquettes	Syndrome MYH9 Thrombopénie liée à GATA-1 Syndrome des plaquettes grises Maladie de Bernard-Soulier Bernard-Soulier mono-allélique Pseudo-Willebrand plaquettaire Thrombopénie associée à FLNA Thrombopénie associée à ACTN1 Thrombopénie liée à TUBB1 Thrombopénie liée à GPIIb/IIIa Thrombopénie liée à GFI1B	Syndrome MYH9 Syndrome Paris-Trousseau Syndrome de Di-George

l'existence d'inclusions intraleucocytaires caractéristiques (pseudo-corps de Döhle). Le syndrome hémorragique est variable, mais en général modéré.

Les thrombopathies constitutionnelles représentent également un groupe de pathologies très hétérogènes, rares, dont la fréquence est estimée à 1/10 000 individus en France. Elles sont dues à des anomalies génétiques affectant l'expression ou la fonctionnalité des glycoprotéines (GP) impliquées dans les différentes étapes de l'activation des plaquettes (sécrétion, adhésion, agrégation, activité procoagulante). Les formes les plus sévères sont le plus souvent de transmission autosomique récessive et se révèlent dans la très petite enfance, parfois dès la naissance, par un syndrome hémorragique grave, principalement cutanéomuqueux (purpura, épistaxis, gingivorragies). Les thrombopathies à connaître en raison de la gravité du syndrome hémorragique associé sont celles impliquant deux complexes protéiques majeurs, les complexes GPIIb/IIIa et GPIb-IX-V.

La thrombasthénie de Glanzmann, liée à un déficit quantitatif ou fonctionnel de l'intégrine GPIIb/IIIa, est une maladie rare, touchant environ 500 patients en France, dont l'incidence est élevée dans les communautés à fort taux de consanguinité, telle la population gitane [28]. L'expression clinique est souvent sévère, de révélation très précoce. Le syndrome de Bernard-Soulier, également rare, associe une macrothrombopénie avec plaquettes géantes à un défaut d'adhésion des plaquettes au VWF, lié à une anomalie quantitative ou fonctionnelle du complexe GPIb-IX-V. L'expression clinique est en général précoce, variable (de très modérée à sévère), se caractérisant par des saignements muqueux et des hémorragies après un acte chirurgical [29]. Le diagnostic des ces deux thrombopathies repose sur les études fonctionnelles plaquettaires (agrégations et dosage des GP plaquettaires en cytométrie en flux) et l'étude moléculaire.

Les enfants porteurs d'une pathologie plaquettaire constitutionnelle doivent avoir une prise en charge adaptée à la nature de l'acte invasif et à la sévérité de l'atteinte plaquettaire. Les moyens thérapeutiques à disposition sont :

- les transfusions de concentrés plaquettaires (concentrés plaquettaires d'aphérèse [CPA] et mélanges de concentrés plaquettaires [MCP]), recommandées si le patient n'est pas immunisé. Outre les risques non spécifiques liés aux transfusions, les risques propres aux transfusions plaquettaires sont dominés par l'iso-immunisation contre les GP membranaires absentes chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann (anti-GPIIb/IIIa) ou de syndrome de Bernard-Soulier (anti-GPIb-IX-V) ;
- les traitements médicamenteux, qui ont une large place dans les situations à risque modéré ou faible, en permettant d'éviter les risques des transfusions plaquettaires : desmopressine (Minirin® IV, Octim® spray), anti-fibrinolytiques (acide tranexamique, Exacyl®), le facteur VIIa recombinant humain (rFVIIa, NovoSeven®). Ce dernier est recommandé chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann réfractaires aux

transfusions plaquettaires en raison d'une immunisation anti-plaquettaire post-transfusionnelle ;

- les agonistes du récepteur de la thrombopœtine (eltrombopag, Revolade®, ou romiplostin, NPlate®) : ils ont été évalués dans de petites séries de thrombopénies constitutionnelles, syndrome MYH9 en particulier [30,31] ;
- une hémostase chirurgicale soigneuse, accompagnée de l'utilisation d'hémostatiques locaux (colles hémostatiques, gouttières compressives).

La prise en charge d'un acte invasif chez un enfant porteur d'une pathologie plaquettaire constitutionnelle doit faire l'objet d'un protocole établi de façon multidisciplinaire incluant un médecin référent pour ce type de maladies rares, comme l'HAS le recommande. Des recommandations ont récemment été publiées par le centre de référence des pathologies plaquettaires constitutionnelles pour la prise en charge des actes invasifs chez ces patients [32].

Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase avec une prévalence de l'ordre de 1 %, mais celle des formes symptomatiques ne représente que 0,01 %. Elle se transmet sur un mode autosomique, généralement dominant.

Elle se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et biologique, du fait de la complexité de la structure et des fonctions du VWF [33]. Comme pour toutes les pathologies de l'hémostase primaire, la symptomatologie hémorragique est essentiellement cutanéomuqueuse (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, ménorragies, hémorragies amygdaliennes), d'apparition spontanée ou provoquée (extractions dentaires, chirurgie). Cette symptomatologie, très fréquente dans une population pédiatrique, manque de spécificité, ce qui explique la difficulté du diagnostic. L'âge de découverte est très variable, ainsi chez les jeunes filles, le diagnostic de maladie de Willebrand est parfois porté tardivement devant des ménorragies. Les hématomes sous-cutanés et les hémarthroses sont rares et s'observent dans les formes avec déficit important en FVIII.

Il existe trois types de maladie de Willebrand : le type 1 (déficit quantitatif en VWF représentant 50 à 75 % des cas), le type 3 (déficit quantitatif total en VWF, forme la plus sévère de transmission récessive, représentant 5 % des cas), le type 2 (déficit qualitatif avec nombreux sous-types, représentant 20 à 45 % des cas) [34].

Le diagnostic biologique nécessite le recours à des examens spécifiques : dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine du VWF (VWF:RCO), de l'antigène du VWF (VWF:Ag) et du FVIII. Le temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 a une bonne sensibilité au déficit en VWF, mais ce test n'est pas accessible dans de nombreux laboratoires de biologie médicale. Le TCA est inconstamment allongé, l'allongement est corrélé au taux de FVIII. La connaissance du groupe sanguin est nécessaire à l'interprétation des résultats chez l'enfant de plus de 1 an. Des examens spécialisés de 2^e intention conduiront au diagnostic du sous-type de maladie de Willebrand quand un type 2 est suspecté

[35]. L'étude génétique peut être utile pour compléter la caractérisation, notamment pour les taux de VWF:Ag inférieurs à 30 % ou pour les types 2 [33].

En fonction du type et du sous-type de maladie de Willebrand, ainsi que du type de chirurgie, la correction du déficit en VWF et/ou en FVIII fait appel à deux thérapeutiques spécifiques [36,37] :

- la desmopressine (Minirin® IV, Octim® spray) qui induit la sécrétion de VWF endogène stocké dans les cellules endothéliales et parallèlement une augmentation du FVIII. Elle est généralement efficace dans le type 1, contre-indiquée dans le type 3 et certains types 2. Un test thérapeutique doit être réalisé avant la première utilisation clinique, idéalement au moment du diagnostic. Son utilisation est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans ;
- les concentrés de VWF d'origine plasmatique, efficaces chez tous les patients, sont utilisés en cas d'inefficacité ou de contre-indication à la desmopressine, ou de chirurgie à risque hémorragique élevé. En cas de déficit en FVIII, l'administration de VWF permet la protection du FVIII, mais le taux maximal n'est obtenu qu'après 12 à 24 heures. En situation d'urgence, l'administration de concentrés de FVIII doit donc s'associer aux concentrés de VWF.

Il est recommandé que la prescription de ces médicaments se fasse en concertation avec un médecin spécialisé dans la prise en charge des pathologies de l'hémostase.

Hémophilie

L'hémophilie est la plus fréquente des maladies hémorragiques graves. L'hémophilie A est due à un déficit en FVIII, elle touche 1 garçon sur 5000 naissances. L'hémophilie B correspond à un déficit en FIX, son incidence est 6 fois plus faible. Ces 2 pathologies sont transmises par les femmes, appelées conductrices, selon un mécanisme récessif lié au chromosome X. Dans un tiers des cas, la mutation est de novo, sans aucun cas connu dans la famille. Il faut en tenir compte dans l'évaluation du risque hémorragique chez le jeune enfant avant la marche [38].

La fréquence et la sévérité des manifestations hémorragiques sont globalement bien corrélées au taux du facteur de la coagulation déficitaire. Dans la forme sévère (40 % des cas), le taux du FVIII ou FIX est < 1 %. Dans l'hémophilie modérée, le taux est compris entre 1 et 5 %. Dans les formes mineures, il est entre 5 et 30 %. Chez l'hémophile sévère, en période néonatale, la pathologie peut passer inaperçue, ou s'exprimer par des hémorragies intra- ou extra-crâniennes, en particulier liées à l'utilisation de manœuvres instrumentales à l'accouchement (ventouse, forceps) et des hématomes aux points de ponction [39]. L'âge moyen de survenue d'un premier épisode hémorragique chez l'enfant hémophile sévère se situe vers 28 jours. Plus tard, l'hémophilie sévère s'exprimera par des hémorragies fréquentes, principalement hémarthroses et hématomes sous-cutanés ou intramusculaires. Dans les formes modérées et mineures, les hémorragies sont souvent suite à des traumatismes et le risque hémorragique est réel en cas de chirurgie.

Le diagnostic biologique d'hémophilie sévère est simple : allongement important du TCA, déficit sévère en FVIII ou FIX. Le diagnostic d'hémophilie modérée est plus difficile chez le très jeune enfant. Dans les premiers jours de vie, le taux de facteur VIII est élevé, en rapport avec l'hypercoagulabilité physiologique présente à cet âge de la vie. En cas de suspicion d'hémophilie A modérée et devant une dissociation entre le taux de FVIII et le taux de VWF, un contrôle du bilan d'hémostase devra être réalisé à distance de l'accouchement. Le diagnostic d'hémophilie B modérée est difficile dans les premiers mois de vie, le taux de FIX étant diminué d'environ 50 % par rapport aux valeurs de l'adulte jusqu'à l'âge de 12 mois.

En cas de chirurgie chez l'enfant hémophile, le traitement consiste à substituer la molécule manquante, FVIII pour l'hémophilie A et FIX pour l'hémophilie B. Les produits les plus utilisés sont des médicaments recombinants. Le traitement sera fonction de la sévérité du déficit et du risque hémorragique de la procédure. Le principal risque du traitement est de développer des anticorps anti-facteurs (inhibiteurs) qui rendent inefficace le traitement de substitution. La prise en charge d'un patient hémophile sévère doit faire l'objet d'un protocole établi avec son médecin référent. Chez l'hémophile A mineur de plus de 2 ans, la desmopressine représente une alternative au traitement de substitution. En général, les taux de base du FVIII sont multipliés par 2 à 3 [40].

Déficits rares en facteurs de la coagulation

Les déficits rares en facteurs de la coagulation représentent 3 à 5 % des déficits congénitaux de la coagulation [41]. Ils regroupent les déficits constitutionnels isolés en FII, V, VII, X, XIII, fibrinogène, et les déficits combinés en FV et VIII et en facteurs vitamine K dépendants. Les caractéristiques distinguant ces déficits rares d'une hémophilie sont résumées dans le [tableau III](#) [42]. Les plus fréquents sont le déficit en FVII et le déficit en FXI. Ils ont généralement une transmission autosomique récessive. Les formes homozygotes ont une expression hémorragique plus marquée, essentiellement dans un contexte de traumatisme ou de chirurgie. Les déficits sévères en FVII, FX, FXIII ou en fibrinogène peuvent avoir une révélation précoce en période néonatale, avec un risque élevé d'hémorragies intra-crâniennes [43]. Une des caractéristiques de ces déficits rares est une mauvaise corrélation entre le risque hémorragique et le taux du facteur déficitaire, particulièrement pour le FXI.

Le diagnostic biologique de ces déficits est suspecté devant un allongement du TQ isolé (déficit en FVII) ou associé à un allongement du TCA. Le FXIII n'est exploré ni par le TQ ni par le TCA. Un déficit sévère en FXIII, suspecté devant une hémorragie à la chute du cordon ou des saignements inexpliqués lors d'une chirurgie, nécessite un dosage spécifique du FXIII [44].

Les recommandations pour la prise en charge thérapeutique en situation chirurgicale des enfants présentant des déficits rares en facteurs de la coagulation sont difficiles à établir en raison de leur

TABLEAU III

Caractéristiques différenciant les déficits rares de la coagulation d'une hémophilie. D'après S.S. Acharya [42]

Hémophilie	Déficits rares de la coagulation
Avec la maladie de Willebrand, l'hémophilie représente plus de 90 % des déficits congénitaux	3 à 5 % des déficits congénitaux
Transmission récessive liée à l'X	Transmission autosomique récessive
Histoire familiale chez les frères ou hommes de la famille, peut être absente chez 1/3 des patients	Histoire familiale souvent absente, notion de consanguinité
Sévérité clinique liée au taux du facteur	Sévérité clinique peu ou pas corrélée au taux du facteur, en particulier pour les déficits en FVII et FXI
Saignements des tissus profonds (hématomes, hémarthroses) Saignements excessifs lors d'actes invasifs (hémophilies modérées et mineures)	Saignements cutanéomuqueux Saignements excessifs lors d'actes invasifs
TCA allongé, isolé	TQ et/ou TCA anormaux Dosage spécifique pour le FXIII

rareté. L'attitude thérapeutique doit résulter d'une décision multidisciplinaire (anesthésiste, chirurgien, spécialiste de l'hémostase) et tiendra compte des antécédents hémorragiques (personnels et familiaux), du taux du facteur déficitaire et du geste envisagé [18]. Il existe des traitements substitutifs spécifiques pour certains de ces déficits : concentrés en FXI, FXIII, fibrinogène et rFVIIa. Pour les gestes invasifs mineurs ou pour les déficits modérés, un traitement anti-fibrinolytique (acide tranexamique, Exacyl®), associé à des mesures d'hémostase locale, peut être suffisant.

Anomalies de la coagulation non associées à un risque hémorragique

La découverte d'un allongement du TCA lors d'un bilan préopératoire chez l'enfant a une faible valeur prédictive du risque hémorragique. Les deux causes principales responsables d'un allongement isolé du TCA, sans association à un risque hémorragique sont :

- les anticoagulants circulants de LA qui se traduisent par l'absence de correction du TCA du plasma malade par un plasma témoin. Certains réactifs utilisés pour le TCA sont plus sensibles que d'autres à ces LA. Ils sont fréquemment rencontrés chez l'enfant présentant des manifestations ORL (hypertrophie des amygdales, végétations) [45]. Ils sont généralement transitoires (à contrôler 3 mois plus tard) [46], ne s'associent pas à un risque hémorragique (taux des FVIII, IX et XI normaux), et ne contre-indiquent pas un éventuel acte chirurgical ;
- les déficits en FXII qui ne s'associent à aucun risque hémorragique quel que soit leur taux. La recommandation actuelle est de ne pas réaliser un dosage de FXII devant un allongement isolé du TCA découvert dans le cadre d'un bilan préopératoire. Seuls les dosages des FVIII, IX et XI sont utiles pour exclure un risque

hémorragique associé à cet allongement. Un déficit sévère en FXII devra toutefois être dépisté avant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) car l'*activated clotting time* (ACT) ne pourra pas être utilisé pour la surveillance de l'héparine, ce qui doit conduire à organiser un autre système de surveillance [47].

Ces anomalies non associées à un risque hémorragique mais allongeant le TCA et l'ACT justifient la recommandation de faire un ACT en début d'intervention avant de démarrer la CEC.

Conclusion

L'hémostase chez l'enfant présente des particularités quantitatives et qualitatives à connaître pour une interprétation correcte des principaux tests d'hémostase, tout particulièrement chez le nouveau-né et le nourrisson. Une méconnaissance de ces particularités peut conduire à un retard dans la prise en charge du patient. La qualité des résultats va être dépendante de la qualité du prélèvement, étape rendue difficile à cet âge de la vie par les difficultés techniques de prélèvement et l'hypercoagulabilité physiologique du nouveau-né. L'histoire clinique de l'enfant étant courte, le diagnostic d'une pathologie de l'hémostase doit associer, avant l'âge de la marche, un bilan biologique systématique à l'analyse des antécédents hémorragiques de l'enfant et de sa famille, et à l'examen clinique. Il est également important de rappeler que la prise en charge chirurgicale des enfants porteurs d'une pathologie constitutionnelle de l'hémostase doit être multidisciplinaire et associer le médecin spécialiste de l'hémostase, l'anesthésiste et le chirurgien.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165-72.
- [2] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362-72.
- [3] Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;29:130-6.
- [4] Uçar T, Gurman C, Arsan S, Kemahli S. Platelet aggregation in term and preterm newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:139-45.
- [5] Forestier F, Daffos F, Galactéros F, Bardakjian J, Rainaut M, Beuzard Y. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res* 1986;20:342-6.
- [6] Hézard N, Potron G, Schlegel N, Amory C, Leroux B, Nguyen P. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children. *Thromb Haemost* 2003;90:116-23.
- [7] Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost* 2012;10:2254-63.
- [8] Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations: results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost* 2016;116:9-16.
- [9] Mazurier C, Daffos F, Forestier F. Electrophoretic and functional characteristics of the von Willebrand factor in human fetal plasma. *Br J Haematol* 1992;81:263-70.
- [10] Roschitz B, 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;90:664-70.
- [11] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72:1651-7.
- [12] Mitsiakos G, Giougi E, Chatziioannidis I, Karagianni P, Papadakis E, Tsakalidis C, et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *Thromb Res* 2010;126:103-6.
- [13] Ignjatovic V, Pelkmans L, Kelchtermans H, Dieri R, Al Hemker C, Kremers R, et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res* 2015;136:1303-9.
- [14] Neary E, McCallion N, Kevane B, Cotter M, Egan K, Regan I, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost* 2015;13:2021-30.
- [15] Grieneringer G, Lu X, Cao Y, Fu Y, Kudryk BJ, Galanakis DK, et al. Fib420, the novel fibrinogen subclass: newborn levels are higher than adult. *Blood* 1997;90:2609-14.
- [16] Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995;74:415-25.
- [17] Révision des recommandations pré-analytiques en hémostase : stabilité des paramètres d'hémostase générale et délais de réalisation des examens; 2017, <http://www.geht.org>.
- [18] Bonhomme F, Aizenberg N, Schved J-F, Molliex S, Samama C-M. Pre-interventional haemostatic assessment: guidelines from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:142-62.
- [19] Molliex S, Pierre S, Bléry C, Marret E, Beloeil H. Examens préinterventionnels systématiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:752-63.
- [20] Federici AB. Current and emerging approaches for assessing von Willebrand disease in 2016. *Int J Lab Hematol* 2016;38:41-9.
- [21] Menegatti M, Palla R, Boscarino M, Bucciarelli P, Muszbek L, Katona E, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. *J Thromb Haemost* 2017;15:1728-36.
- [22] Recommandations de bonne pratique. Syndrome du bébé secoué ou traumatisme crânien non accidentel par secouement; 2017, <http://www.has-sante.fr>.
- [23] Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2012;156:155-62.
- [24] Recommandations de bonnes pratiques. Transfusions de plaquettes : produits, indications; 2015, <http://www.has-sante.fr>.
- [25] Protocole National de Diagnostic et de Soins. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte; 2017, <http://www.has-sante.fr>.
- [26] Noris P, Biino G, Pecci A, Civaschi E, Savoia A, Seri M, et al. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood* 2014;124:e4-10.
- [27] Saposnik B, Binard S, Fenneteau O, Nurden A, Nurden P, Hurtaud-Roux M-F, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in a large French cohort of MYH9-Related Disorders. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:297-312.
- [28] Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
- [29] Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (hemorrhagic thrombocytic dystrophy). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:46.
- [30] Pecci A, Barozzi S, d'Amico S, Balduini CL. Short-term eltrombopag for surgical preparation of a patient with inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutation. *Thromb Haemost* 2012;107:1188-9.
- [31] Favier R, Feriel J, Favier M, Denoyelle F, Martignetti JA. First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia. *Pediatrics* 2013;132:e793-5.
- [32] Sié P, Schved J-F, Gruel Y. Management of invasive procedures in patients with platelet disorders or thrombocytopenia Guidelines by French Expert Group on inherited platelet diseases. *Hématologie* 2016;22:276-83.
- [33] Veyradier A, Fressinaud É, Goudemand J, Meyer D. von Willebrand disease. *Hématologie* 2011;17:278-88.
- [34] Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, Favaloro EJ, Hill FGH, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006;4:2103-14.
- [35] Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015;125:2029-37.
- [36] Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood* 2009;114:1158-65.
- [37] Miesbach W, Berntorp E. Von Willebrand disease — the "Dos" and "Don'ts" in surgery. *Eur J Haematol* 2017;98:121-7.
- [38] Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:737-44.
- [39] Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescuré C, Batorova A, Dolan G, Fischer K, et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study: risk factors for neonatal bleeding in haemophilia. *Br J Haematol* 2012;156:374-82.
- [40] Loomans JI, Kruij MJHA, Carcao M, Jackson S, van Velzen AS, Peters M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica* 2018;103:550-7.
- [41] Bolton-Maggs PHB. The rare inherited coagulation disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:537-40.
- [42] Acharya SS. Rare bleeding disorders in children: identification and primary care management. *Pediatrics* 2013;132:882-92.
- [43] Campbell SE, Bolton-Maggs PHB. Congenital and acquired bleeding disorders in infancy. *Early Hum Dev* 2015;91:637-42.
- [44] Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PHB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A,

et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity: classification of rare bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:1938-43.

[45] Currimbhoy Z. Transitory anticoagulants in healthy children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6:210-2.

[46] Kallanagowdar C, Chauhan A, Puertolas MV, Warriar R. Prevalence and resolution of lupus anticoagulant in children. *Ochsner J* 2016;16:172-5.

[47] van Veen JJ, Laidlaw S, Swanevelder J, Harvey N, Watson C, Kitchen S, et al. Contact factor deficiencies and cardiopulmonary bypass surgery: detection of the defect and monitoring of heparin. *Eur J Haematol* 2009;82:208-12.