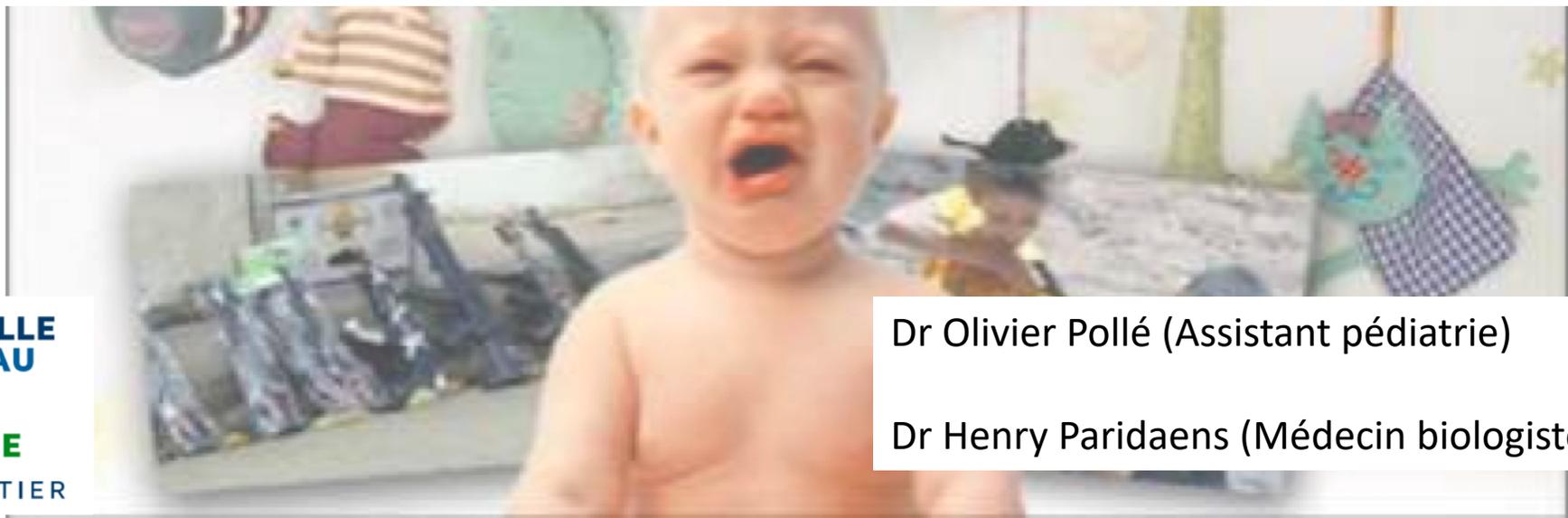




A propos des interactions entre pédiatre & biologiste



Dr Olivier Pollé (Assistant pédiatrie)

Dr Henry Paridaens (Médecin biologiste CHR Citadelle)

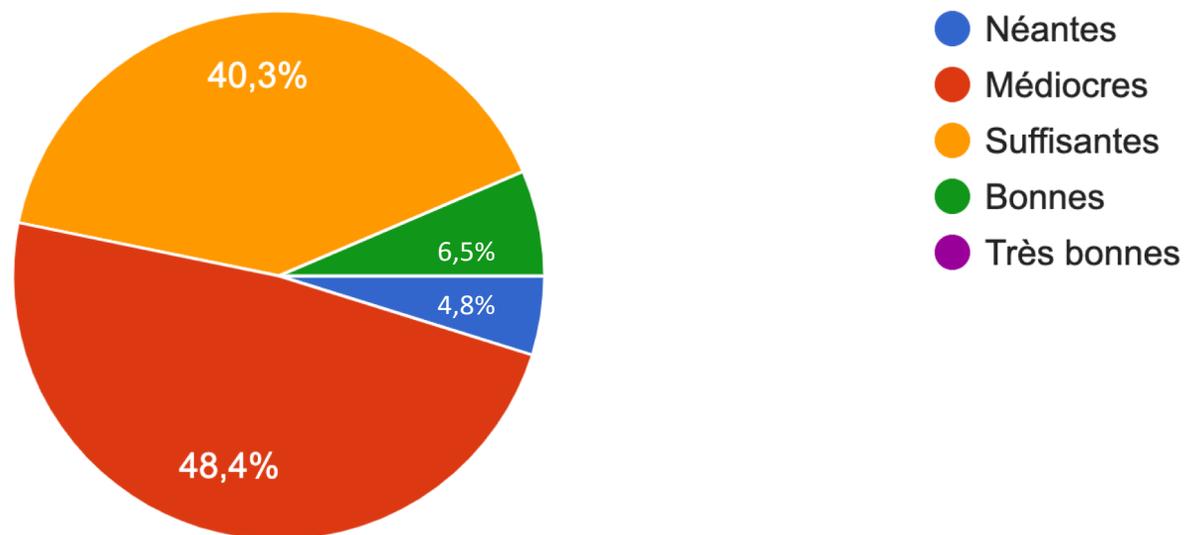
SONDAGE

VOTRE AVIS
NOUS INTÉRESSE



Comment, d'une façon générale, estimez-vous vos connaissances de la biologie clinique?

62 réponses



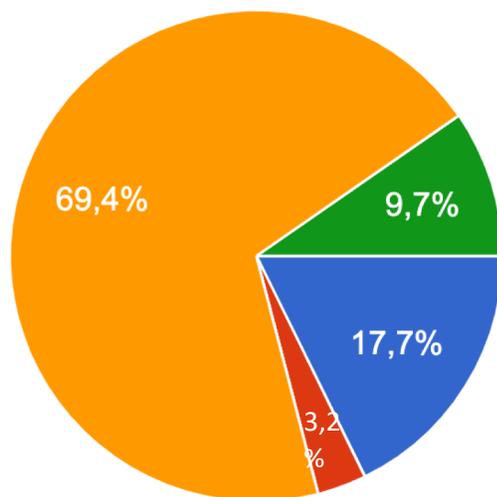
SONDAGE

VOTRE AVIS
NOUS INTÉRESSE



Comment vous renseignez-vous sur les modalités de prélèvement et de demande d'analyses en biologie clinique?

62 réponses



- Je demande à mes collègues
- Je consulte la littérature
- Je contacte directement le laboratoire
- Je consulte le compendium des analyses du laboratoire

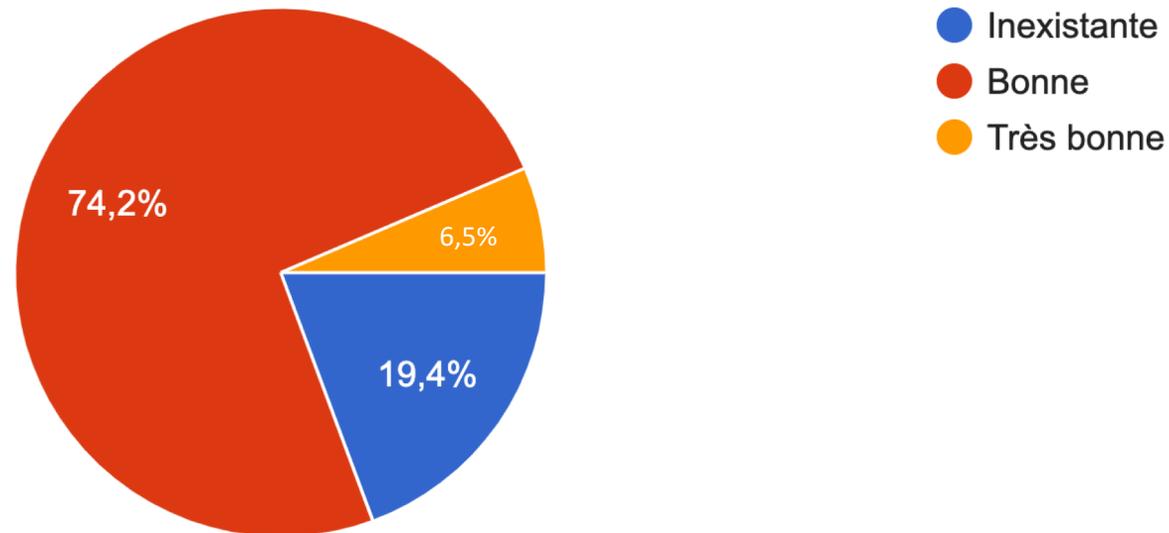
SONDAGE

VOTRE AVIS
NOUS INTÉRESSE



Comment estimez-vous votre interaction avec les biologistes au sein de votre institution?

62 réponses



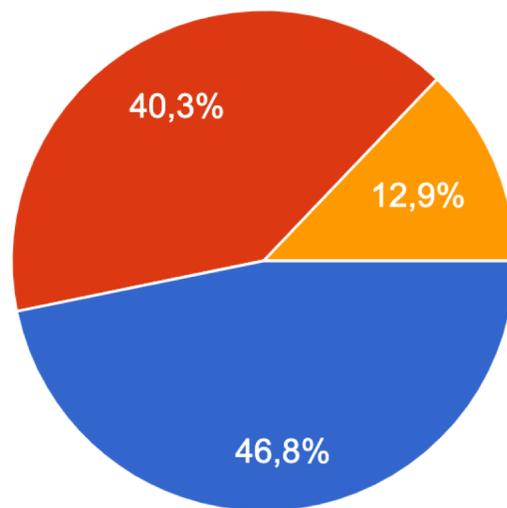
SONDAGE

VOTRE AVIS
NOUS INTÉRESSE



Les valeurs de référence sont adaptées aux enfants lorsque vous consultez les résultats de vos patients

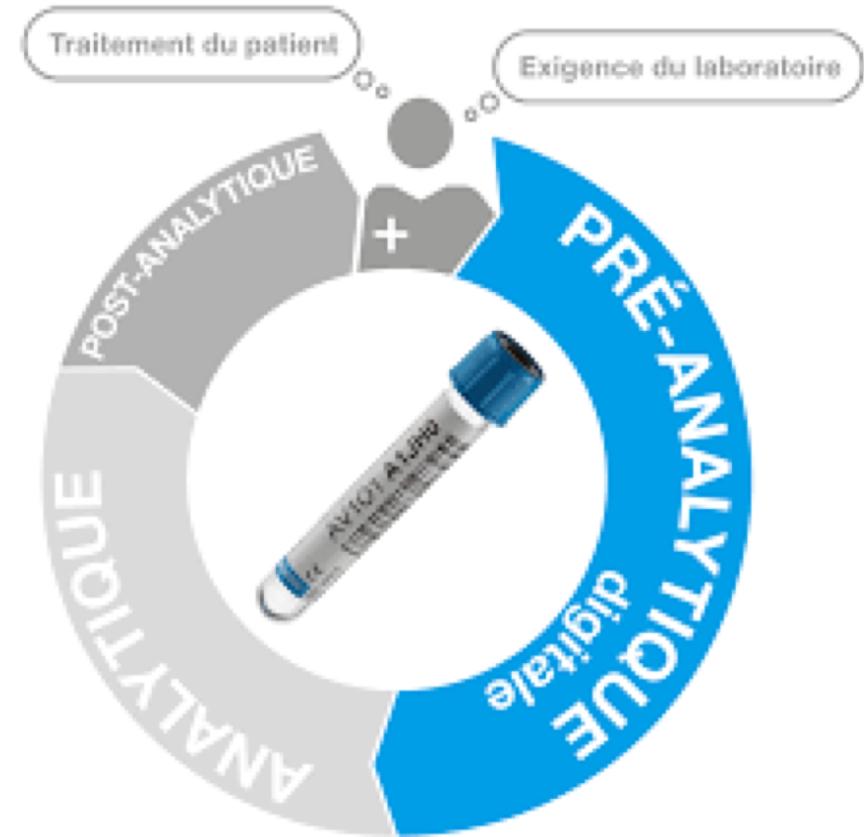
62 réponses



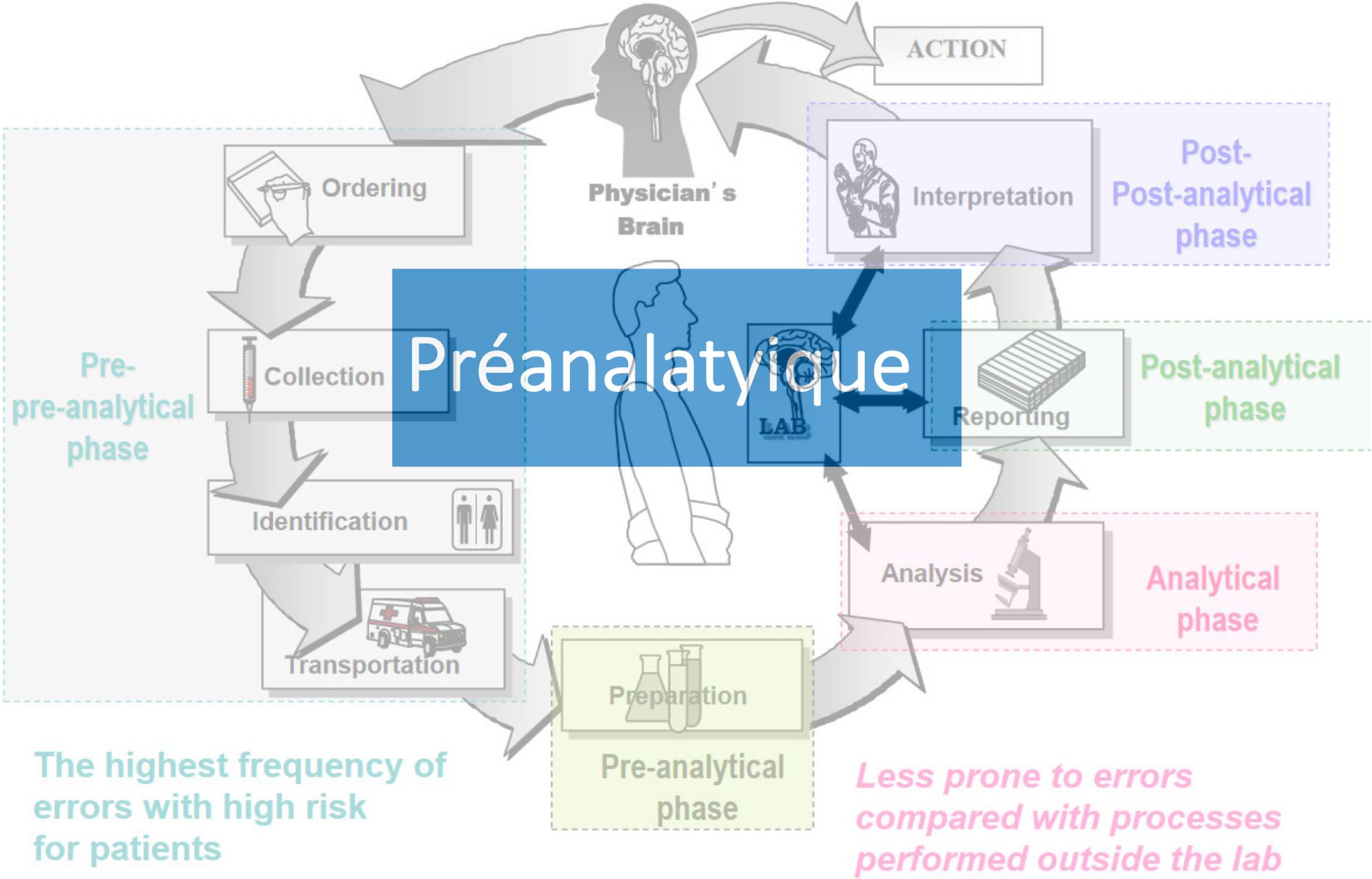
- Oui
- Non
- J'en ai aucune idée

Table des matières

- Pré-analytique
- Analytique
 - Hématologie
 - Particularités par lignée cellulaire
 - Transfusion (globules rouges)
 - Hémostase chez le NN et l'enfant
 - Microbiologie
 - Les hémocultures
 - Chimie



What is the Pre-analytical phase?



Kindly reproduced with permission of Prof Mario Plebani

HOW IS THE PEDIATRIC BLOOD SAMPLING SEEN:



BY MEDICAL STAFF



BY THE PARENTS



BY THE LAB

Éléments pré-analytiques



- Difficulté technique du prélèvement
 - **Faible volume**
 - **Coagulé** (difficulté de prélèvement, hypercoagulabilité liée à l'âge, (Hct NN > 55%))
 - **Viscosité** (// hématocrite : ++ chez NN) : nécessite adaptation dans l'étalement, si pas : rétractés entre les hématies
- Prélèvements capillaires (vs. veineux) :
 - ! Hb, HCT, n GR > 5% (+ ! mauvaise circulation capillaire!)
 - GB >20%;
 - PLT identiques (mais agrégats).

- Influence parents



- Nécessité des microtubes, travailler avec des petits volumes (sédiment urinaire,...)
- **Généralement pas un seul tube pour un bilan de base**

Code	Nom ext	Nom usuel	15189	Urgence	Technique	Délai réal.	Type Ech,	Collecte	Vol.	Unités
CRP	CRP	C-reactive protein, Protéine C réactive	Non	Oui	Immunoturbidimétrie	4 heure(s)	Plasma hépariné, Plasma EDTA, Sérum	Stable 11 jours à température ambiante, 2 mois de 2 à 8°C	250 µL	mg/L
NA	Sodium	Natrium	Oui	Oui	Potentiométrie	4 heure(s)	Plasma hépariné, sérum	Echantillon décanté est stable 2 semaines à une température comprise entre 2 et 25°C	250 µL	mmol/L
K	Potassium	Kallium	Oui	Oui	Potentiométrie	4 heure(s)	Plasma hépariné, sérum	Après décantation, plasma ou sérum stable 6 semaines à une température comprise entre 2 et 25°C	250 µL	mmol/L
CL	Chlorures	Chloride	Oui	Oui	Potentiométrie	4 heure(s)	Plasma hépariné, sérum	Stable dans le sérum ou le plasma 7 jours à une température comprise entre 2 et 25°C.	250 µL	mmol/L
CO2	Bicarbonate	HCO3-	Non	Oui				Centrifugation rapide au labo. Diminution du taux de CO2 de 4 mmol/L par heure si tube non bouché. Tube débouché: maximum 4h Tube bouché et décanté: 40h à température ambiante. 7 jours à 4°C	250 µL	mmol/L
CA	Calcium total	-	Oui	Oui				Centrifugation rapide de l'échantillon. Stable 7 jours à température ambiante, 3 semaines entre 2 et 8°C	250 µL	mmol/L
P	Phosphore	Phosphore inorganique	Oui	Oui				Stable 24 heures à température ambiante, 4 jours de 2 à 8°C	250 µL	mmol/L
MG	Magnésium	-	Non	Oui				Stable 7 jours à température ambiante, 7 jours de 2 à 8°C	250 µL	mmol/L
IGM	IgM	Immunoglobulines M	Oui	Non				A jeun	500 µL	
IGG	IgG	Immunoglobulines G	Oui	Non				A jeun	500 µL	
HBA2	Hémoglobine A2	Electrophorèse des hémoglobines	Non	Non	Electrophorèse capillaire	1 semaine(s)	Sang total	-	1000 µL	%
THALA	Recherche d'alpha-thalassémies	-	Non	Non	-	8 semaine(s)	-	-	-	-
G6PD	Glucose-6-phos.déshydrogénase	-	Non	Non	Spectrophotométrie	1 semaine(s)	Sang total	Echantillon à garder au frigo jusqu'au dosage	2000 µL	UI/g Hb
PYK	Pyruvate-kinase	-	Non	Non	Spectrophotométrie	1 semaine(s)	Sang total	Echantillon à garder au frigo jusqu'au dosage	2000 µL	UI/g Hb

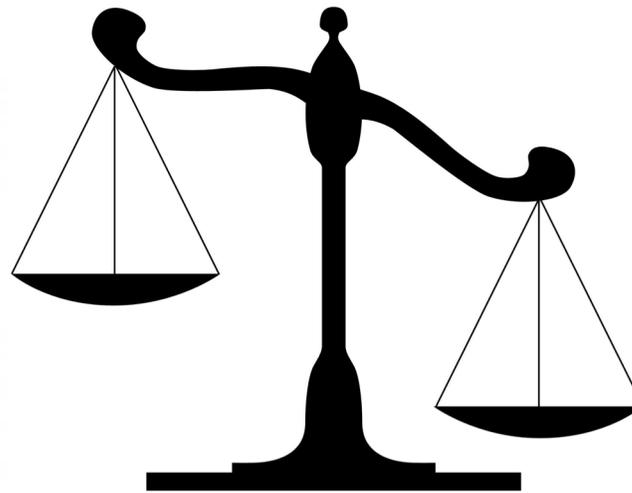


Pédiatres

- Éviter tout geste invasif, douloureux et en particulier ponctions veineuses répétées
- Epargne du capital veineux du patient
- Limiter le volume sanguin prélevé
 - Spoliation sanguine chez le grand prématuré

Biologistes

- Adaptation de l'automate à activité pédiatrique en limitant les volumes « morts » de plasma
- Privilégier les tests ayant une prise d'essai faible (ex: tests dilués)
- Adaptations des automates (d'hémostase) pour prélèvements pédiatriques (prise d'essai faible)

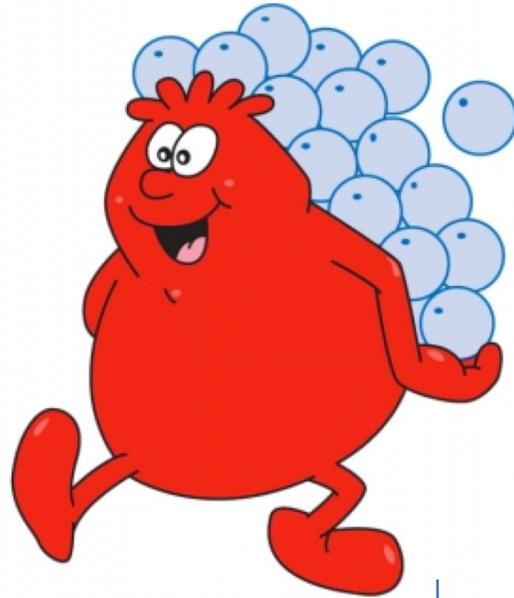




Une histoire de globules...

Hématologie et pédiatrie

La lignée érythrocytaire

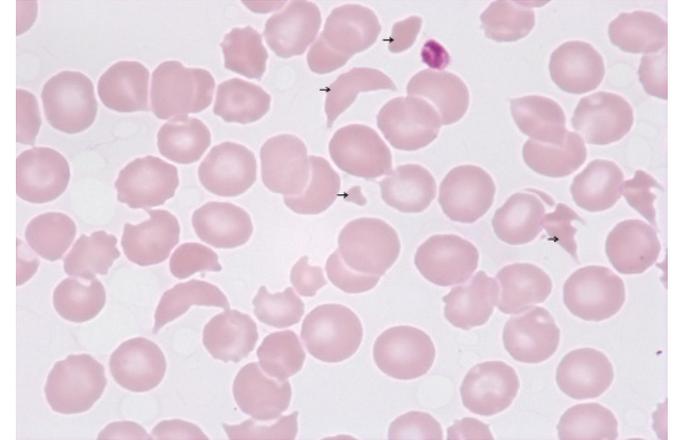


Clinique et résultats biologiques... complémentaire?

Cas clinique

Emilie – 2 jours de vie

- Naissance voie basse, bonne adaptation néonatale
- Hémangiome de la cuisse gauche
- Contrôle biologique en néonatalogie
 - Hb 11g/dL
 - Plaquettes <10,000
 - Fibrinogène 91 mg/dl
 - Coagulation normale



Introduction



- Hémogramme : variations physiologiques entre le nouveau-né et l'enfant
 - Influence du degré de prématurité
- Morphologie:
 - Différences (physiologiques ou pathologiques)
 - Situations spécifiques:
 - Hémopathies malignes
 - Maladies héréditaires (sphérocytose, thalassémie,...)
 - Maladies surcharge et maladies métabolites

Tableau III – Valeurs de référence de la numération globulaire chez le fœtus (Coulter S plus II®).

Age (semaines)	Globules rouges ($10^{12}/l$)	Hémoglobine (g/dl)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
18-21	2.85 ± 0.36	11.69 ± 1.27	37.3 ± 4.32	131.11 ± 10.97
22-25	3.09 ± 0.34	12.2 ± 1.6	38.59 ± 3.94	125.1 ± 7.84
26-29	3.46 ± 0.41	12.91 ± 1.38	40.88 ± 4.4	118.5 ± 7.96
> 30	3.82 ± 0.64	13.64 ± 2.21	43.55 ± 7.2	114.38 ± 9.34

Référence : Forestier F, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. Blood 1991.

→ Toujours interpréter la morphologie avec les données de l'hémogramme et inversement, en tenant compte de la clinique !

Variations physiologiques

- **Facteurs intra-utérins :**

- Terme et poids de naissance (RCIU)
- Souffrance fœtale chronique

- **Accouchement: Afflux de sang par la placenta**

- **Majoration 50-60% du volume sanguin du nouveau-né**

- **Périnatale (H+10): ↓ vol plasmatique mais vol érythrocytaire =**

- **→ ↑Hb, n GR, HCT (amplitude: qté de sang placentaire transféré à l'enfant et délai pour clamber (si clampage tardif : +40%)**



L'hémoglobine déchaînée !

- 4 chaînes identiques 2 à 2
- Différentes combinaisons
 - HbA2 : $\alpha_2\delta_2$
 - HbA : $\alpha_2\beta_2$
 - HbF : $\alpha_2\gamma_2$

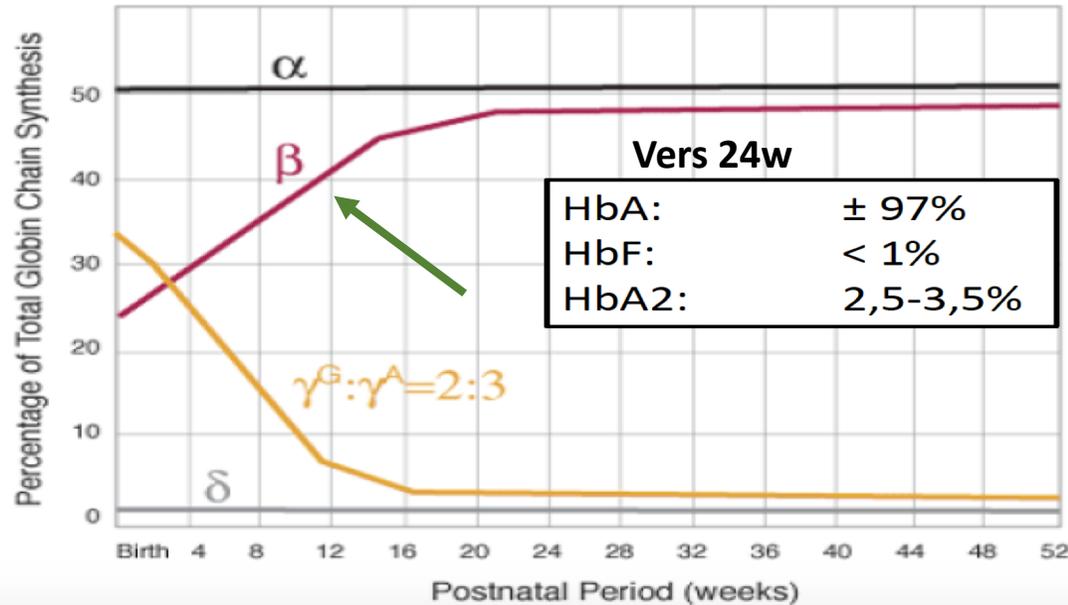
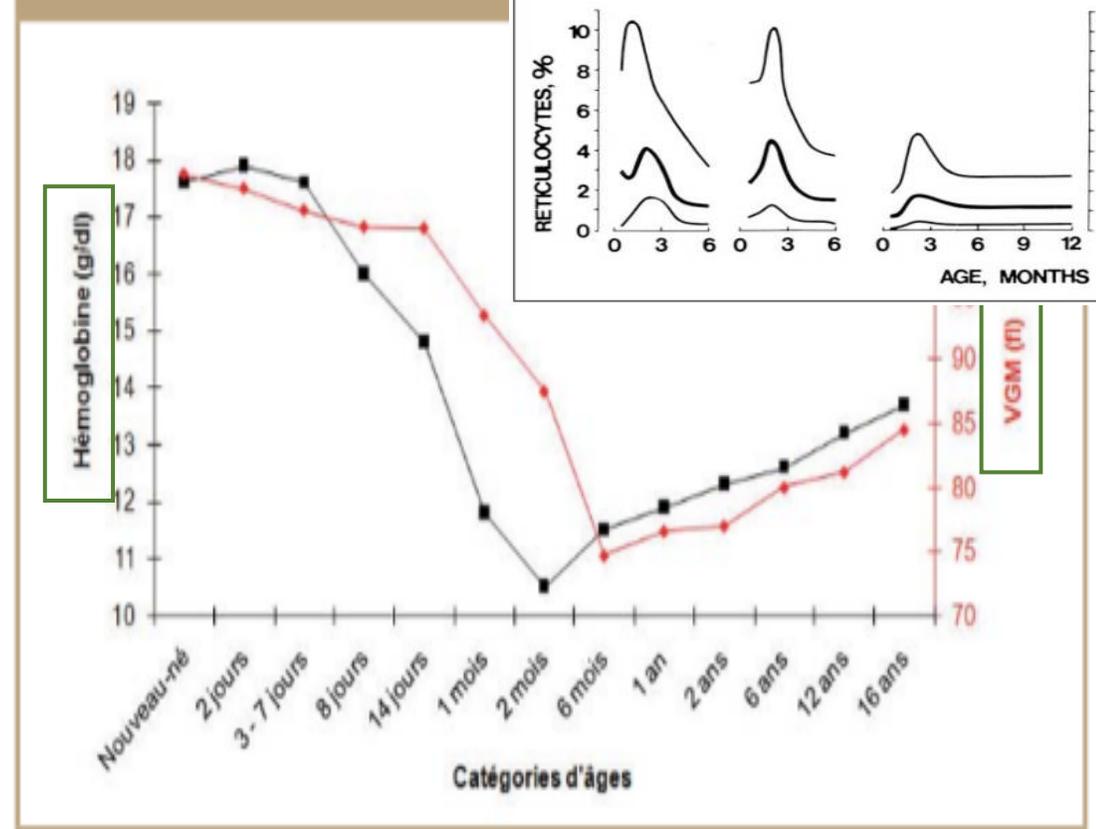


Figure 1 - Évolution et du taux d'hémoglobine à l'adolescence



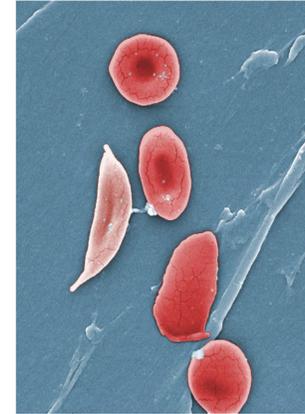
Conséquences cliniques

Population	Non -Anaemia*	Mild*	Moderate	Severe
Children 6 - 59 months of age	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Children 5 - 11 years of age	115 or higher	110-114	80-109	lower than 80
Children 12 - 14 years of age	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

± Adapted from references 5 and 6

* Haemoglobin in grams per litre

a "Mild" is a misnomer: iron deficiency is already advanced by the time anaemia is detected. The deficiency has consequences even when no anaemia is clinically apparent.



Quand s'inquiéter?

- Naissance : <11g/dL
- 2 mois : <9g/dL
- 6 à 59 mois : <11g/dL
- 5-11 ans : <11,5g/dL
- 12-14 ans : <12g/dL

Cinétique d'apparition des chaînes d'hémoglobine

- Symptomatologie « retardée »
- Déséquilibre des chaînes
 - Cas de l'alpha-thalassémie

Αα

alpha (άλφα)

Ββ

bêta (βήτα)

Γγ

gamma (γάμμα)

Δδ

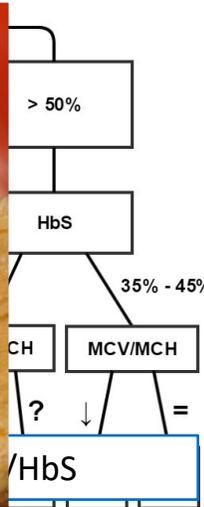
delta (δέλτα)

Thalassémie(s)

igheid HbS variant, niet
nd en > 18 maanden:
% HbA =



α
δ
Fe



riant,

ant,
=

zig

< 100%

30

$A\alpha$ $B\beta$ $\Gamma\gamma$ $\Delta\delta$ Thalassémie(s)

alpha (άλφα)

bêta (βήτα)

gamma (γάμμα)

delta (δέλτα)



Alpha-thalassémie

- Peut être silencieuse
- Si pas d'arguments pour déficits en fer → Génétique
- Electrophorèse Hb: Phénotype

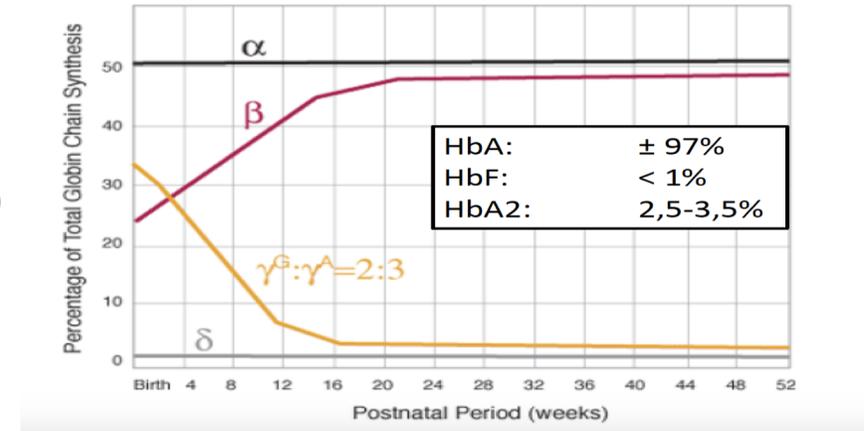
4 allèles pour Hb

- Délétion en cis (Asie) et en trans (Africains)
- Hydrops fœtal si aucun Hb
- Naissance: 2 chaînes α 2 chaînes γ . Excès de γ (tétramères: Hb Bart)
- Shift à 6 mois : HbA2 2 α 2 β

Bêta-thalassémie

- Intermédiaire: confirmé par génétique

Bêta-thalassémie mineure + parents hétérozygote HbS !



Hémogramme normal → Exclusion d'une HbPathie! (population à risque selon KCE: Tout ce qui n'est pas Europe du Nord!)

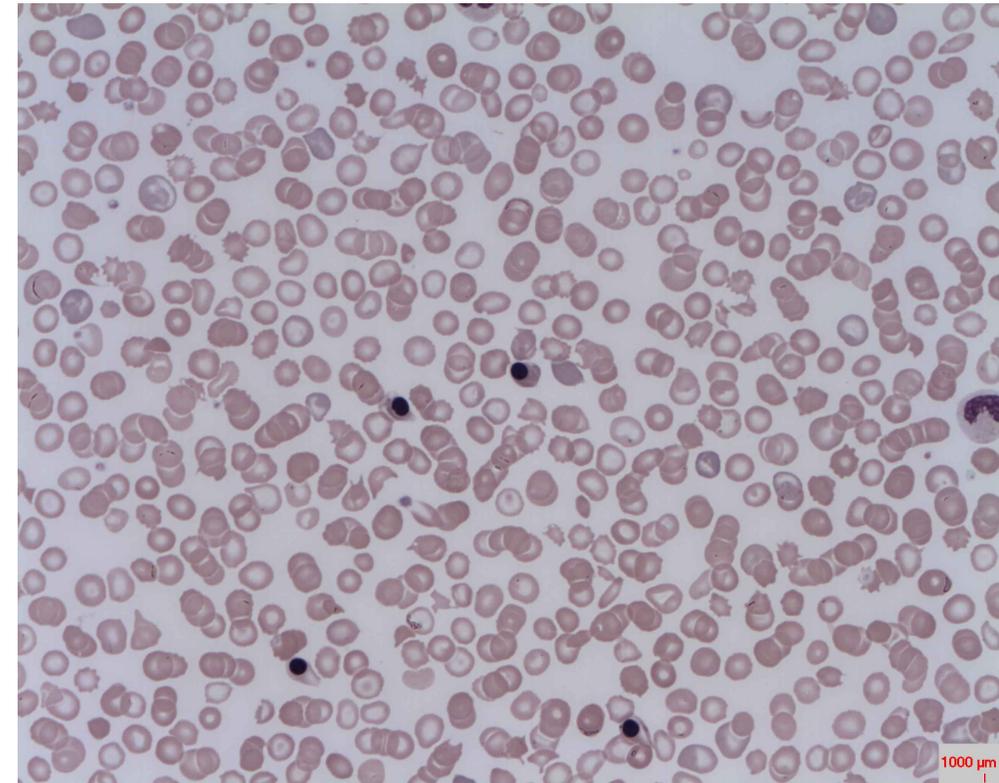
Quelques particularités

Réticulocytes

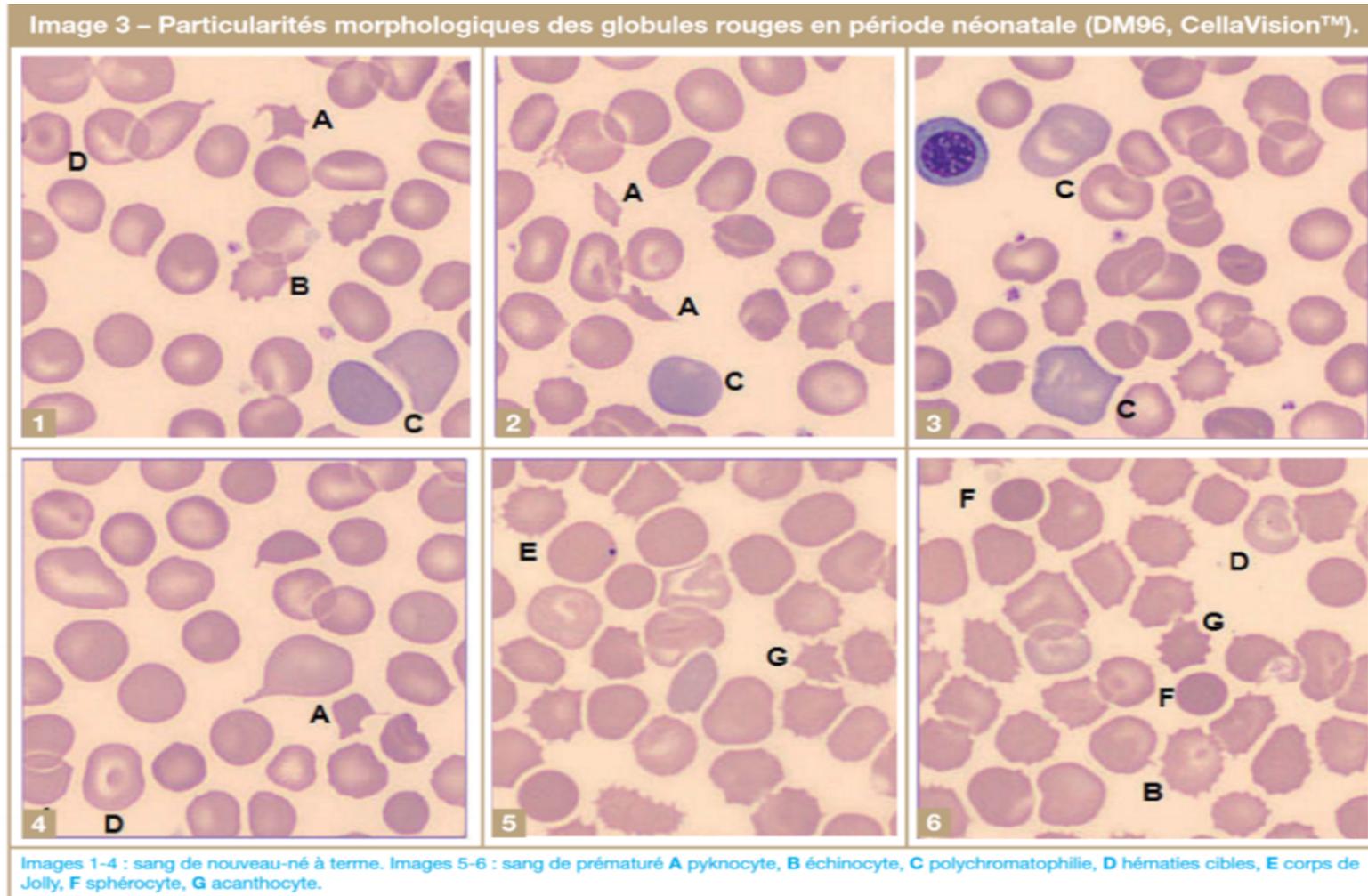
- Taux >>> 3ers jours post-naissance. (**anormale si persistance taux élevés au-delà du 7^{ème} jour**)

Globules rouges nucléés

- Naissance → 4^{ème} jour de vie (sauf prématuré)
- 5 à 10/100 WBC
- **Pathologique**
 - > 10 %
 - Persistance au-delà du 7^{ème} jour
 - Stimulation de l'érythropoïèse liée à un saignement, hémolyse, hypoxie, ...



Morphologie des GR : Naissance



Morphologie des GR : Physiologie

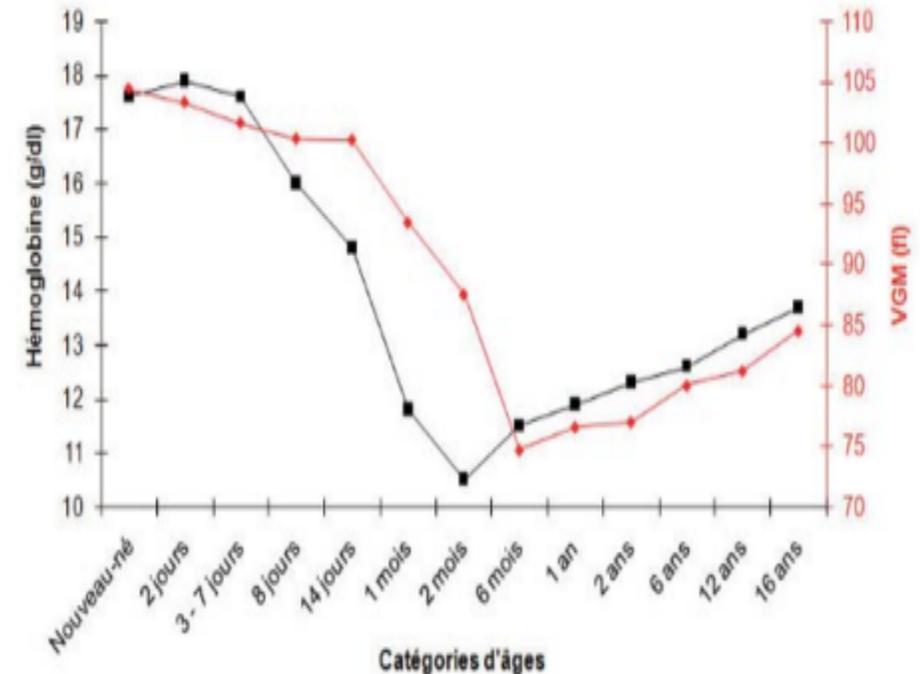
Naissance

- Polyglobulie
- Macrocytose (pathologique si VGM ≥ 93 fl à la naissance)
- Corps de Jolly, Acanthocytes, sphérocytes (hyposplénisme fonctionnelle physiologique)
- Echinocytes, Hématies cibles
- Pyknocytes (\Leftrightarrow shizocytes) : 1 à 2%, 6% chez prématurés.
- Hématies polychromatophiles : de taille augmentée et colorées en gris bleu au MGG
- Erythroblastes (principalement acidophiles) 5-10/100WBC. Pathologique si $> 10-20\%$ /persi.
- T1/2 GR_{1ères semaines} (40-90 jours)

Enfance

- Microcytose (pathologique si VGM < 70 entre 6 mois et 2 ans; < 75 fl chez 6ans+)
- Hypochromie

Figure 1 – Évolution des moyennes du VGM et du taux d'hémoglobine (Hb) de la naissance à l'adolescence.



VGM Pathologique :
 < 70 fl de 6 mois à 2 ans
 < 75 fl 6 ans et +

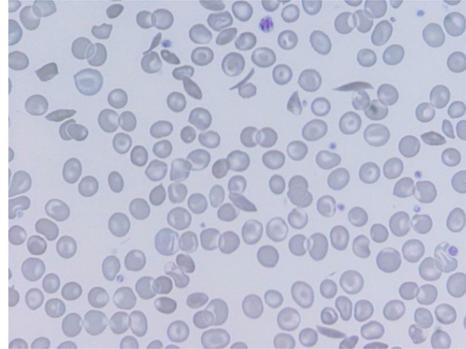
Variations du taux Hb en fonction du sexe



Morphologie des GR : Pathologie

Anomalies des hématies (taille, forme, teinte, contenu) et Causes : IDEM ADULTE MAIS

- **Anémie microcytaire :**
 - 1) Carence martiale
 - 2) Thalassémie (! Béta : > 6 mois)
 - 3) Anémie sidéroblastique congénitale : très rares
- **Drépanocytes :**
 - Ensuite : Drépanocytes, corps de Jolly, codocytes
- **Schizocytes :**
 - 1) SHU post-diarhée à *E.Coli* (O157:H7);
 - 2) PTT et SHU atypiques plus rares
- **Sphérocytes :** suspect chez le NN si > 1% ou > 2 semaines de vie → sphérocytose héréditaire vs incompatibilité ABO (dd : Coombs).
- **Pyknocytose infantile :** anémie spontanément résolutive en quelques semaines caractérisée par la présence de nombreux pyknocytes.



Transfusion et enfants

Fiche
n° 21

La transfusion sanguine



Tu vas avoir une transfusion sanguine.

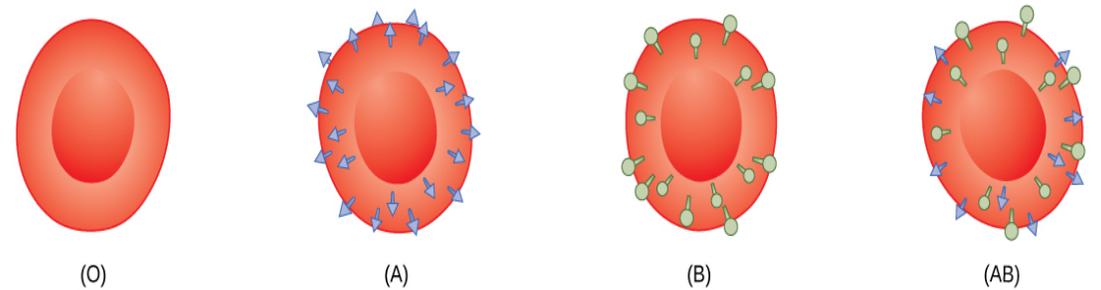
La transfusion est un soin qui permet d'apporter directement dans ton sang des éléments dont tu as besoin : des globules rouges, des plaquettes ou du plasma.

La transfusion sanguine se fait à l'hôpital.



Nourrissons de < 4 mois

- Maturation suffisante des antigènes des GR
 - ABO
 - Rh-Kell
- Transmission des anticorps maternels
 - Anticorps du système ABO
 - Anticorps irrégulier
 - Anticorps anti « privé »



Examens nécessaires avant une transfusion

Groupe sanguin

- ABO
- Rh-Kell
- Phénotype étendu (pour pathologies spécifiques)



TDA, Coombs direct

- Anticorps maternels fixés in vivo



Accouchement RAI enfant ou mère

- si - validé 3 mois (✓ n de transfusion)



ABO-Rh maternel si possible

ABO DES CGR À TRANSFUSER

mère \ enfant	A	B	O	AB
A	A	O	O	A
B	O	B	O	B
O	O	O	O	
AB	A	B	 	AB

Attention aux risques liés aux nouvelles pratiques de PMA : greffe d'ovocytes

Compatibilités en Rh-Kell

	RAI négative	RAI positive
Coombs négatif	<ul style="list-style-type: none">- Transfusion phénotype Rh-Kell enfant- Pas de compatibilité systémique	<ul style="list-style-type: none">- Transfusion compatible Ac mère ou Ac élués- Compatibilité sérum enfant
Coombs positif	<ul style="list-style-type: none">- Transfusion compatible Ac mère ou Ac élués- Compatibilité sérum enfant	



La question du RHOGAM

- Pour toute femme Rh –
- Ne pas se fier sur le Rhésus du père car trop d'incertitude



- Pour les G° ou transfusion pour éviter les allo-immunisations (pour PLT)
- Peut être administré endéans les 72h

Indications prescriptions des concentrés en globules rouges

- Transfusion in utéro : réduction du temps de transfusion
 - Syndrome transfuseur – transfusé
 - Maladie hémolytique fœtale par IFM
 - Parvovirus
- Le sang reconstitué
 - Indications : exsanguino-transfusion néonatale

Pédiatrie et concentrés en globules rouges

- ≈ principes adultes
- Particularités:
 - Moins bonne tolérance aux pertes aigües 😞
 - Moins de comorbidités → Meilleure adaptation à l'anémie chronique 😊
- Quand transfuser?
 - Perte > 15% VST en aigu
 - Hb < 5 g/dL et/ou mauvaise tolérance
- Volume de la transfusion:
10 mL/kg
- Vitesse de la transfusion:
Sur 1-4h
- Type:
 - ABO + Phénotype RH KEL compatible
 - +/- Phénotype étendu si allo-immunisation
 - CCG irradié SI indications spécifiques

VOLUME SANGUIN TOTAL (VST)	
Age	VST (ml / Kg)
Prématuré	90 - 100
Nouveau-né	85 - 90
Nourrisson	80
Enfant	70 - 75

Protocoles de transfusion particuliers

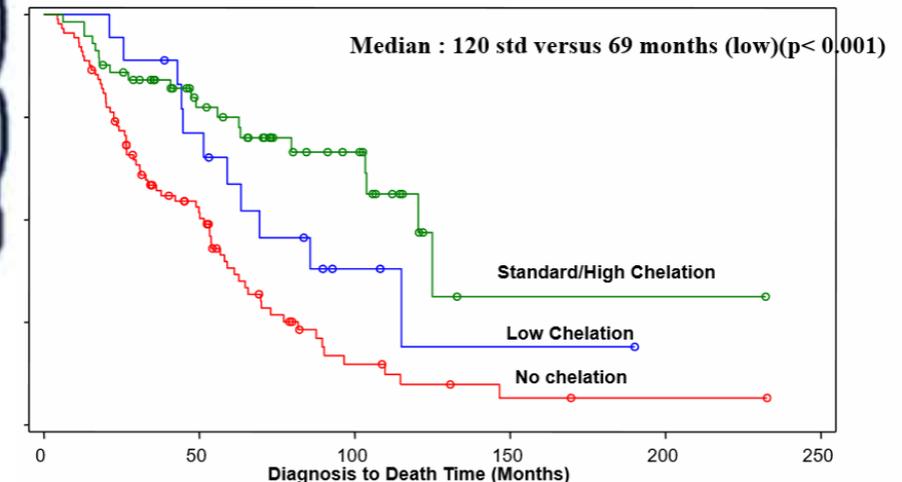
- Choc hémorragique → transfusion massive
- Carences
 - + signes d'intolérance ou d'instabilité: transfuser !
 - : corriger les carences
- hb<7g/l : transfuser
- Hb>7 : transfuser ssi Hb<10 si lésion cérébrale aiguë

Diseases	Dyserythropoiesis	Incidence (EU)	Clinical Impact
Congenital			
Thalassemia major	++++	++	major
Erythroblastopenia(Blackfan Diamond)	+	+	+++
Congenital Dyserythropoiesis	++++	+	+++
PK and G6PD deficiency	+	++	+

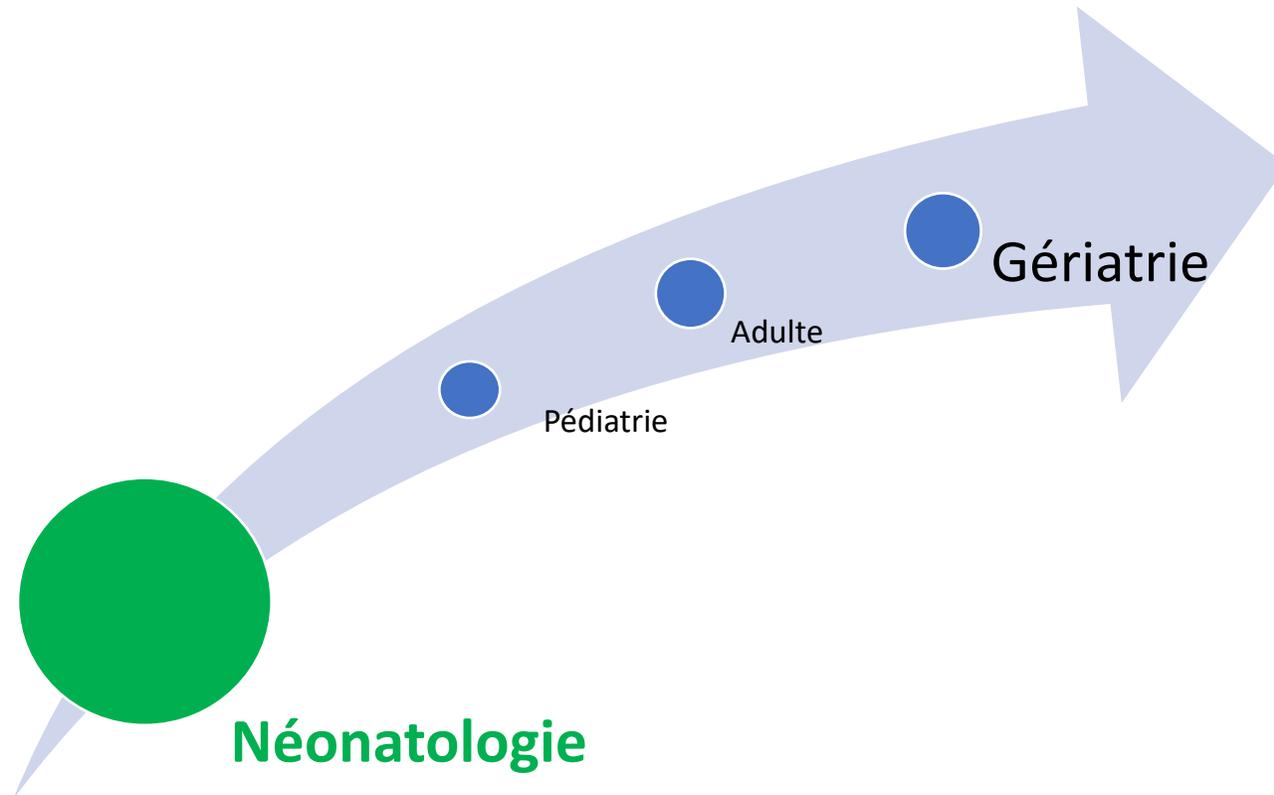
- Protocoles de transfusion particuliers:

(limiter surcharge ferrique)

- Patients onco-hématologiques
 - Drépanocytose
 - Bêta-thalassémie
- Plaquettes: tendance également du profil restrictif
- PTI, PTT, SHU, HIT : éviter de transfuser des PLT

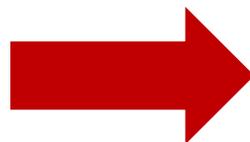


- Chirurgie et USI:
 - Pas de preuve que seuil > à utiliser
 - Corriger éventuelle carence martiale
 - Alternatives:
 - Si pertes majeures prévues (> 40ml/Kg) : **Acide Tranexamique**
 - Cell salvage ?
- Si transfusion de larges volumes (80ml/kg en 24h ou 40ml/kg en 4h)
 - Sang frais (<5J, irradiation <24h) (! HyperK et déficit 2,3-DPG)
 - Monitoring électrolytes rapproché (! hypoCa et hyperK)
 - « Réchauffement » des poches et monitoring t° rapproché
- Si hémorragie massive (80ml/kg en 24h ou 40ml/kg en 3h ou 2-3 ml/kg/minute)
 - Protocole de transfusion massive pédiatrique (pas d'EBM)



Néonatalogie et concentrés en globules rouges

	British Committee for Standards in Haematology (2016)		Australian National Blood Authority (2016)		Canadian Blood Services (2017)		Dutch Guidelines Quality council (2019)	
Neonatal anemia								
Postnatal week	Respiratory support	No respiratory support	Respiratory support	No respiratory support	Respiratory support	No respiratory support	Respiratory support	No respiratory support
Week 1	10–12 g/dL	10 g/dL	11–13 g/dL	10–12 g/dL	11.5 g/dL	10 g/dL	11.5 g/dL	10 g/dL
Week 2	9.5–10 g/dL	7.5 g/dL	10–12.5 g/dL	8.5–11 g/dL	10 g/dL	8.5 g/dL	10 g/dL	8.5 g/dL
Week ≥ 3	8.5–10 g/dL	7.5 g/dL	8.5–11 g/dL	7–10 g/dL	8.5 g/dL	7.5 g/dL	8.5 g/dL	7.5 g/dL
Neonatal thrombocytopenia								
Prophylactic in stable infant	25 × 10 ⁹ /L		10–20 × 10 ⁹ /L		20 × 10 ⁹ /L		25 × 10 ⁹ /L	
Bleeding or invasive procedure	50 × 10 ⁹ /L		50 × 10 ⁹ /L		50 × 10 ⁹ /L		50 × 10 ⁹ /L	



- **Pas de consensus international!**
- Dépend de l'âge et du statut cardio respiratoire (O2, CPAP, VNI, intubé)
- Deux grandes études en cours (TOP et ETTNO)

Néonatalogie

Quand transfuser?

- Anémie aiguë:
 - Perte aiguë > 20% VST
 - Perte aiguë > 10% VST, mal tolérée
- Anémie chronique:
 - Hb < 8 g/dL si stable, avec symptômes d'anémie
Apnées, brady, TC, apathique, gain pondéral < 10 g/kg/j
 - Hb < 12 g/dL si comorbidité majeure
Syndrome de détresse respiratoire ou cardiopathie congénitale

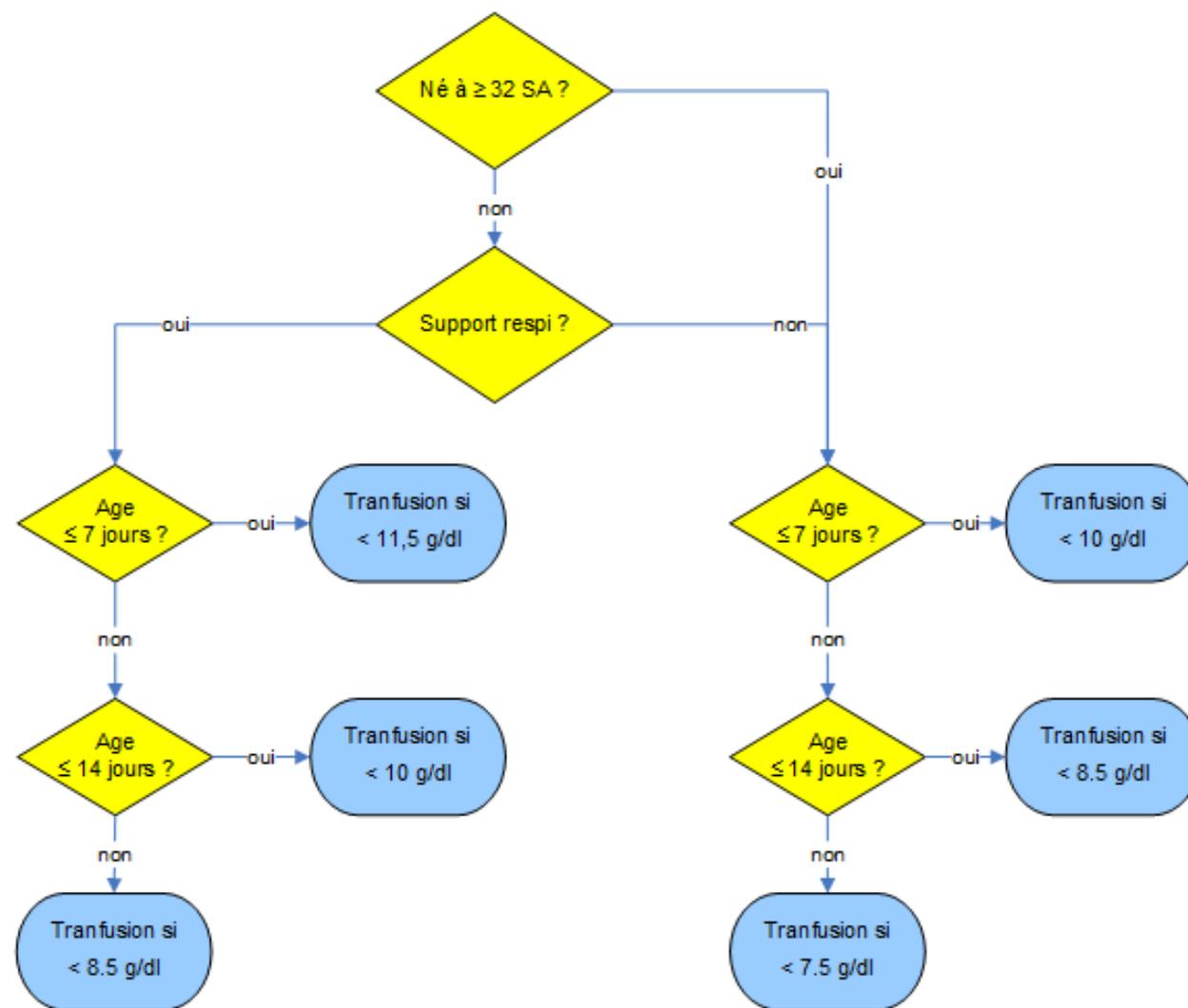
VOLUME SANGUIN TOTAL (VST)	
Age	VST (ml / Kg)
Prématuré	90 - 100
Nouveau-né	85 - 90

Seuils théoriques, la clinique prime !

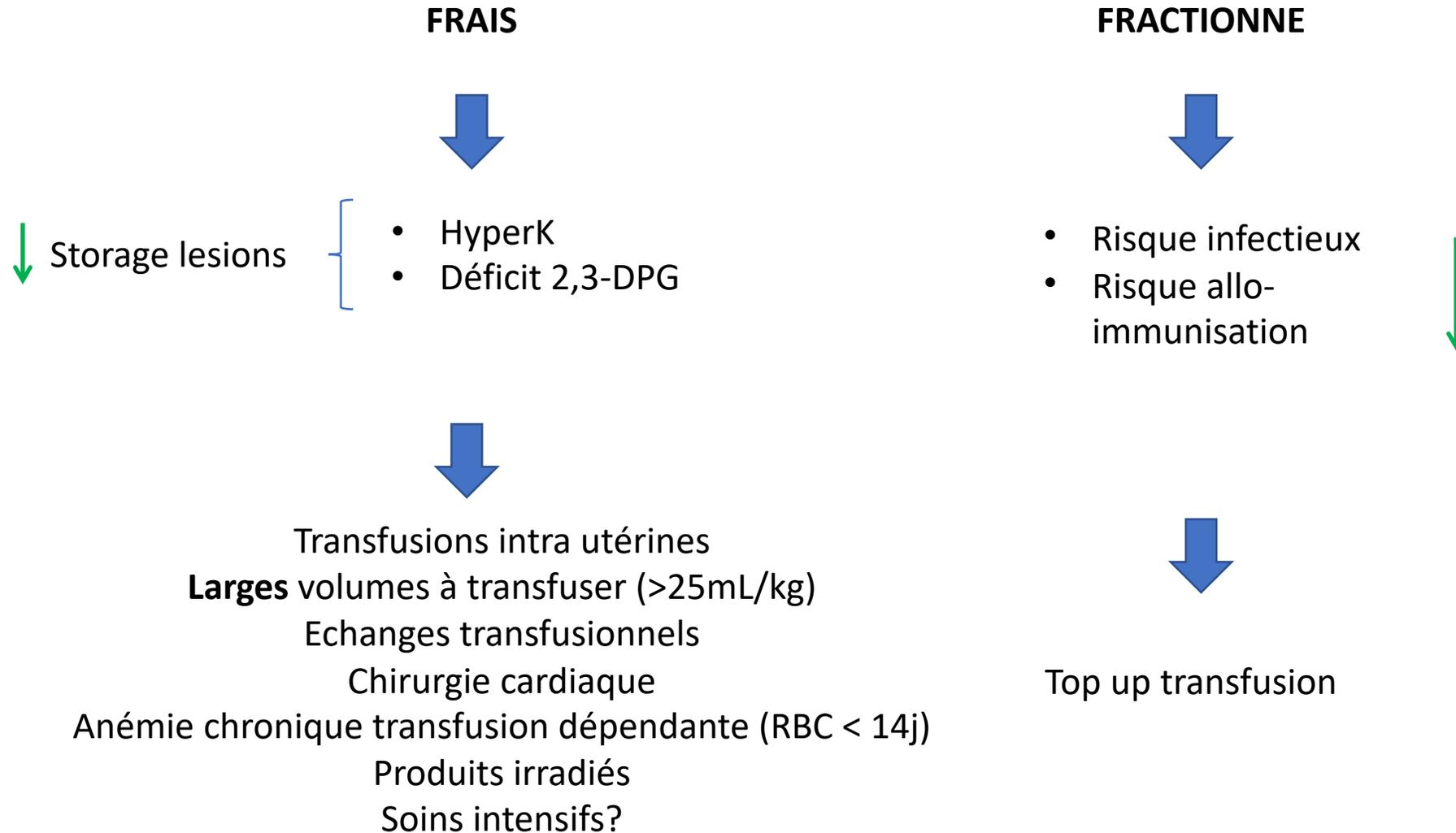
- Comorbidités
- Tolérance
- Réponse aux transfusions précédentes
- Réticulocytose
- Prise pondérale
- Pertes de sang prévues (hémolyse, chirurgie, ...)
- Statut nutritionnel



Au CHR Citadelle Liège



Néonatalogie et concentrés de globules rouges



Néonatalogie

- Type de concentré globulaire:

- ABO/Rh K compatible
- CG irradié
- CG frais vs fractionné
 - ➔ Sang **frais** (<5J, irradiation <24h) si transfusion de **larges** volumes ou **répétées**
 - ➔ Poches **fractionnées** (pédiatriques) à commander à la croix rouge pour les transfusions de **petit** volume **itératives**

- Modalité de transfusion:

- A jeun
- Perfusion de G10% 2h avant- 2h après
- Via VVP ou CVO, avec pousse-seringue

- Surveillance:

- Réchauffement des poches
et monitoring t° rapproché
- Monitoring électrolytes rapproché
! hypoCa et hyperK

} Surtout si volumes
transfusés >



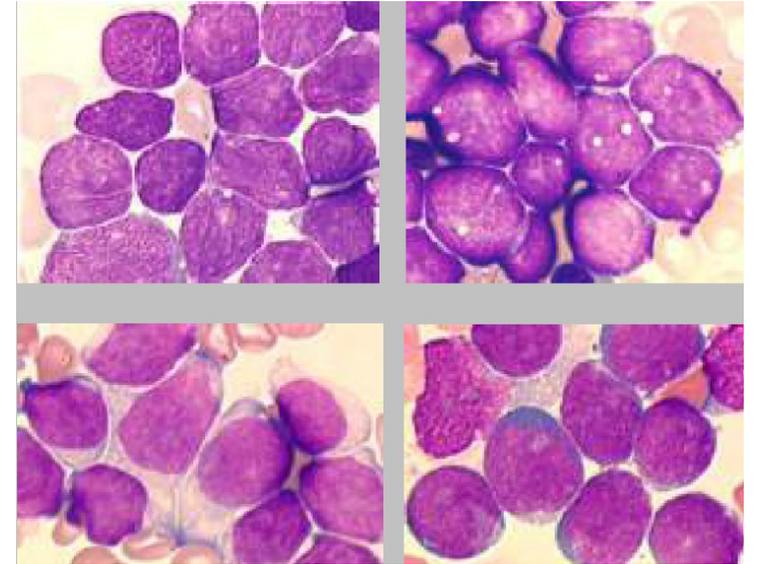
Globules Blancs

Une histoire de globules blancs

Andréa, 22 mois

Parents non consanguins, origine caucasienne

Pas d'antécédents significatifs



Consultation pédiatre traitant pour fatigue et douleurs abdominales depuis 4 jours

Etat général et appétit conservé par ailleurs

Ex clinique normal hormis hépatosplénomégalie

Biologie:

Hb 8,8 g/dL, MCV 75 μ^2 , GB 5.070/mm³, neutrophiles 670/mm³, PS 227.000/ μ L

CRP 7,4 mg/dL, ionogramme normal

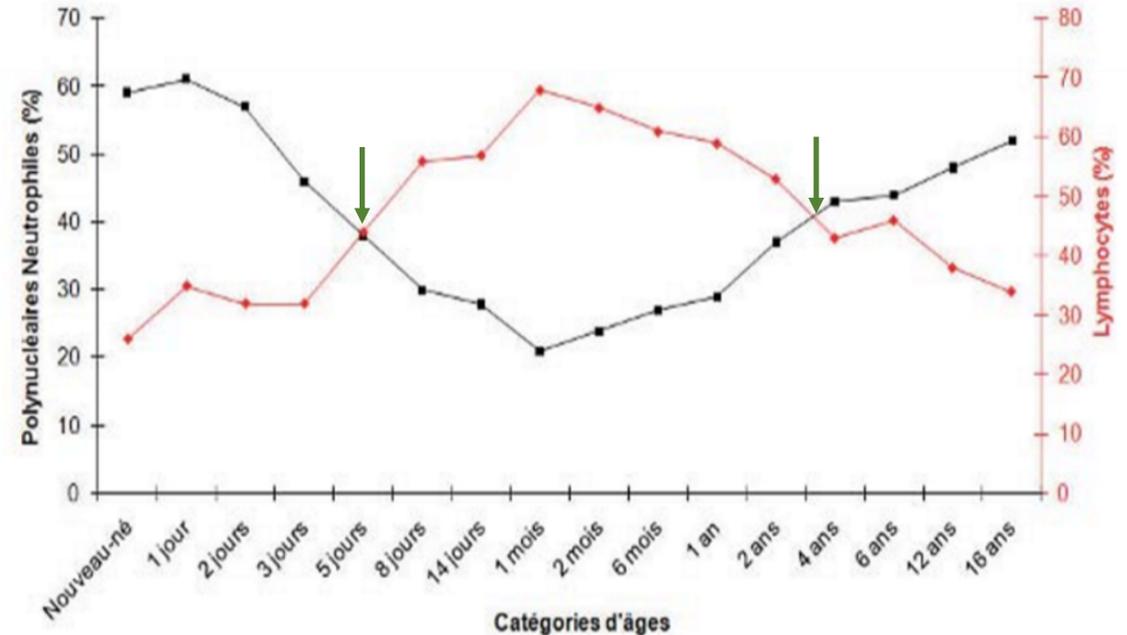
Nouveaux-né :

- Parfois légère **myélémie**
- **Hyperleucose 6-12 premières heures**

- **1^{ère} inversion à la fin de la 1^{ère} semaine de vie (L>N)**
- **2^{ème} inversion vers 3-4 ans (N>L)**

Neutropénie : <1,2G/L si <1an, 1,5G/L si >1an.
Lymphocytose : 9G/L > 2 ans ; 6G/L > 6 ans.

Figure 2 – Évolution des pourcentages moyens de PNN et de LY de la naissance à l'adolescence.



Valeurs de l'hémogramme (GBs) chez l'enfant

Table 5.11 94% or 95% ranges for total and differential white cell counts for Caucasian infants, **children** and adolescents.

Age	9 days–1 year*	2 months†	5 months†	1 year*	1 year‡	13 months†
WBC × 10 ⁹ /l	7.3–16.6	5.1–15.4	5.9–16.6	5.6–17	6.0–17.5	5.9–16.1
Neutrophils × 10 ⁹ /l	1.5–6.9	0.7–4.7	1.1–5.6	1.5–6.9	1.5–8.5	1.0–7.6
Lymphocytes × 10 ⁹ /l	3.4–9.4	3.0–9.9	3.2–10.6	2.5–8.6	4.0–10.5	3.1–9.6
		(3.3–10.5)	(3.4–11.3)			(3.5–10.4)
Monocytes × 10 ⁹ /l	0.21–1.64	0.36–1.2	0.25–1.2	0.15–1.28		0.25–0.91
Eosinophils × 10 ⁹ /l	0.06–0.62	0.09–0.84	0.1–1.0	0.06–0.62		0.05–0.88
Basophils × 10 ⁹ /l	0.02–0.17	0.02–0.13	0.02–0.18	0.02–0.12		0.02–0.13
Large unstained cells × 10 ⁹ /l	0.09–0.61	0.17–0.91	0.17–1.00	0.13–0.72		0.20–1.1
Age	2 years*	2 years‡	3 years*	4 years*	4 years‡	5 years*
WBC × 10 ⁹ /l	5.6–17.0	6.0–17.0	4.9–12.9	4.9–12.9	5.5–15.5	4.9–12.9
Neutrophils × 10 ⁹ /l	1.5–6.9	1.5–8.5	1.5–6.9	1.8–7.7	1.5–8.5	1.8–7.7
Lymphocytes × 10 ⁹ /l	2.2–7.7	3.0–9.5	1.7–5.5	1.7–5.5	2.0–8.0	1.6–4.3
Monocytes × 10 ⁹ /l	0.15–1.28		0.15–1.28	0.15–1.28		0.15–1.28
Eosinophils × 10 ⁹ /l	0.04–1.19		0.04–1.19	0.9–1.40		0.9–1.40
Basophils × 10 ⁹ /l	0.02–0.12		0.02–0.12	0.03–0.12		0.03–0.12
Large unstained cells × 10 ⁹ /l	0.11–0.68		0.09–0.48	0.09–0.38		0.08–0.32

Age	6 years*	6 years‡	4–6 years§	4–7 years¶	7 years*	7–8 years§
WBC × 10 ⁻⁹ /l	4.4–10.6	5.0–14.5	4.8–12.1	6.3–16.2	4.4–10.6	4.5–11.7
Neutrophils × 10 ⁻⁹ /l	1.5–5.9	1.5–8.9	1.7–7.6	1.6–9.0	1.5–5.9	1.7–7.4
Lymphocytes × 10 ⁻⁹ /l	1.6–4.3	1.5–7.0	1.6–4.2	2.2–9.8	1.6–4.3	1.7–4.3
Monocytes × 10 ⁻⁹ /l	0.15–1.28		0.33–1.16	0.06–1.00	0.15–1.28	0.32–1.21
Eosinophils × 10 ⁻⁹ /l	0.08–1.10		0.06–0.95	0–1.4	0.08–1.01	0.08–1.00
Basophils × 10 ⁻⁹ /l	0.02–0.12		0–0.73	0–0.026	0.02–0.12	0.02–0.51
Large unstained cells × 10 ⁻⁹ /l	0.07–0.26				0.07–0.26	
Age	8 years*	8 years‡	9–10 years*	9–10 years§	10 years‡	
WBC × 10 ⁻⁹ /l	3.9–9.9	4.5–13.5	3.9–9.9	4.4–10.6	4.5–13.5	
Neutrophils × 10 ⁻⁹ /l	1.5–5.9	1.5–8.0	1.5–5.9	1.7–6.4	1.8–8.0	
Lymphocytes × 10 ⁻⁹ /l	1.4–3.8	1.5–6.8	1.4–3.8	1.7–3.9	1.5–6.5	
Monocytes × 10 ⁻⁹ /l	0.15–1.28		0.15–1.28	0.33–0.99		
Eosinophils × 10 ⁻⁹ /l	0.08–1.01		0.08–1.01	0.06–1.03		
Basophils × 10 ⁻⁹ /l	0.02–0.12		0.02–0.12	0.01–0.54		
Large unstained cells × 10 ⁻⁹ /l	0.07–0.26		0.07–0.26			

Age	11 years [*]	11–12 years [§]	12–13 years [*]	13–14 years [§]	14 years [*]	15–16 years [*]
WBC × 10 ⁻⁹ /l	3.9–9.9	4.0–10.4	3.9–9.9	4.2–10.7	3.9–9.9	3.9–9.9
Neutrophils × 10 ⁻⁹ /l	1.5–5.9	1.6–6.2	1.5–5.9	1.7–7.2	1.4–5.6	1.7–5.7
Lymphocytes × 10 ⁻⁹ /l	1.4–3.8	1.5–3.7	1.4–3.8	1.4–3.6	1.4–3.8	1.4–3.8
Monocytes × 10 ⁻⁹ /l	0.15–1.28	0.31–1.00	0.15–1.28	0.26–1.0	0.15–1.28	0.15–1.28
Eosinophils × 10 ⁻⁹ /l	0.04–0.76	0.06–1.12	0.04–0.76	0.05–0.61	0.04–0.76	0.04–0.76
Basophils × 10 ⁻⁹ /l	0.02–0.12	0.01–0.38	0.02–0.1	0.01–0.43	0.07–0.1	0.02–0.10
Large unstained cells × 10 ⁻⁹ /l	0.07–0.26		0.02–0.1		0.07–0.26	0.07–0.26

WBC, white blood cell count

^{*}Differential count performed on a Hemalog D automated differential counter [73]; 'large unstained cells' are large peroxidase-negative cells, in healthy infants and **children** representing mainly large lymphocytes.

[†]Differential count performed on a Bayer H.1 analyser [105]; 'large unstained cells' are large peroxidase-negative cells, in healthy infants and **children**, representing mainly large lymphocytes; for the lymphocyte count the figures in parentheses represent lymphocytes plus large unstained cells.

[‡]100-cell manual differential count [106].

[§]Differential count performed on Coulter STKS; figures for males and females have been amalgamated [103].

[¶]200-cell manual differential count, recalculated to make allowance for skewed distribution [107,108].

Take home message

L'enfant naît avec une polyglobulie macrocytaire et une hyperleucocytose neutrophile qui se transforment ensuite en une discrète anémie hypochrome microcytaire et une hyperlymphocytose.

Morphologie physiologique neutrophile et lymphocyte

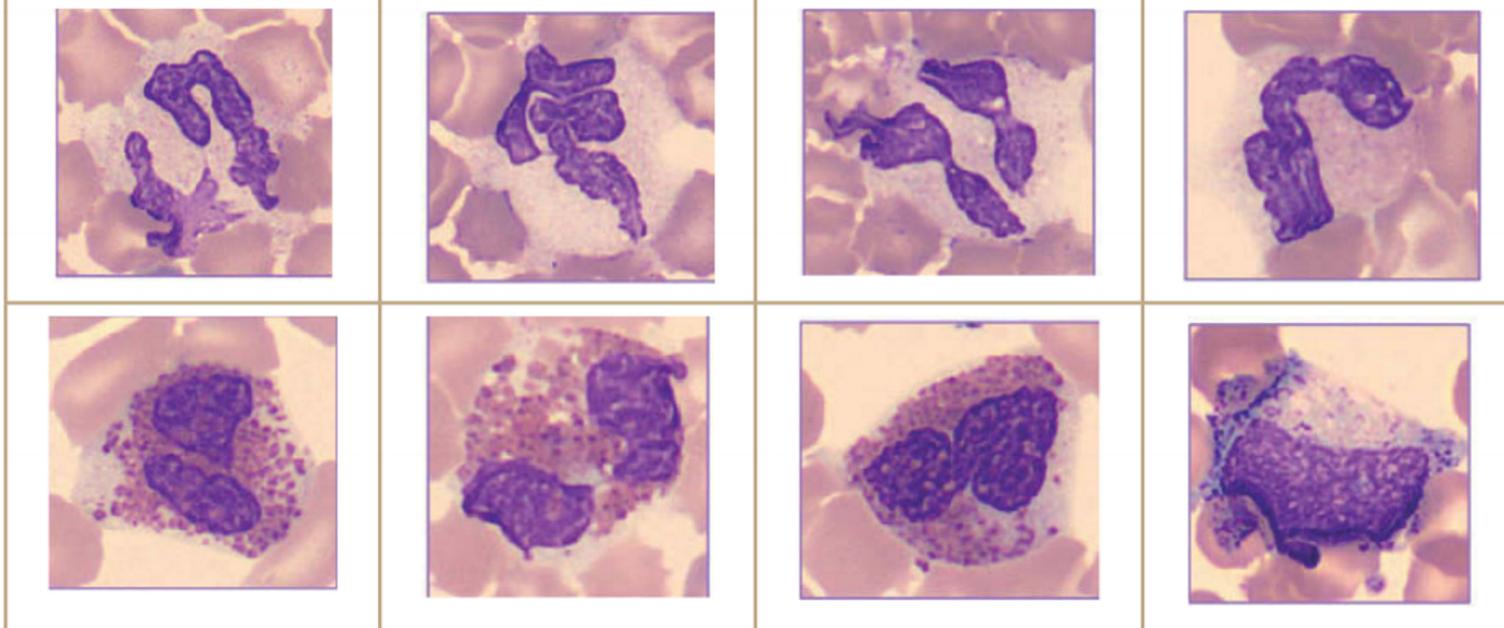
Neutrophile

- **Morphologie comparable** à celle des adultes
- Cellules enserrées entre hématies plus **fragiles (< Hct + élevée)**
 - Nouveau-né
 - Granulations déversées, lobes sur le pourtour cellulaire, ...
- **Blastes de morphologie indifférenciée et promyélocytes**
 - En faible nombre
 - Nouveau-Né
 - Disparition à la fin de la 1^{ère} semaine de vie

Lymphocyte

- **Hétérogènes**
 - Taille
 - Texture chromatinienne (parfois chromatine fine avec nucléole visible)
 - Irrégularité du contour nucléaire
- **Lymphoblastes de l'enfant**
 - Précurseurs lymphoïdes B
 - Jusqu'à 2%

Image 5 – Polynucléaires neutrophiles altérés (ligne du haut), polynucléaires éosinophile et myélocytes en période néonatale (ligne du bas) (DM96, CellaVision™).



! Frottis sanguins chez NN:
(pression exercée par
l'utilisateur sur la lame et
faible volume sang utilisée)
+ influence de l'HCT >>>

Eosinophile :

- > chez fœtus sains
- Augmente 2 à 3 semaines après naissance chez les prématurés
- ↑ + marquée que le nourrisson est sous EPO (↔ AB, ventilation méca, Ig, KT veineux)
- Parfois granulations + fines et éparses

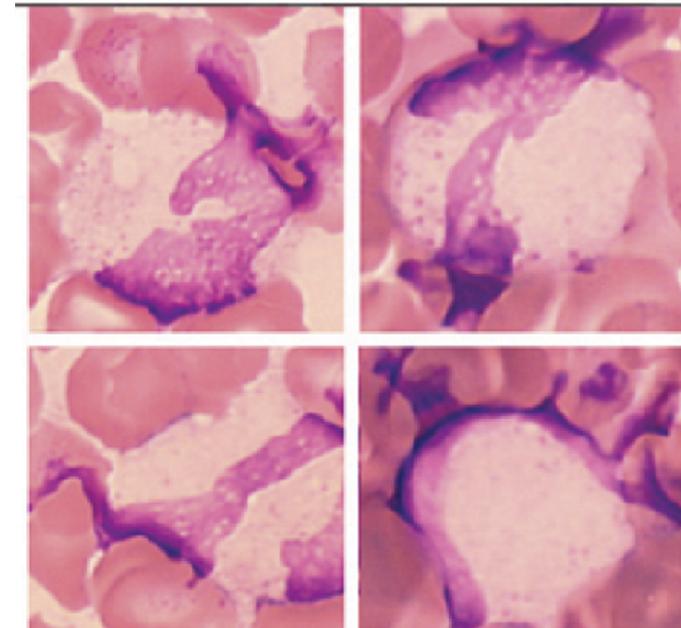
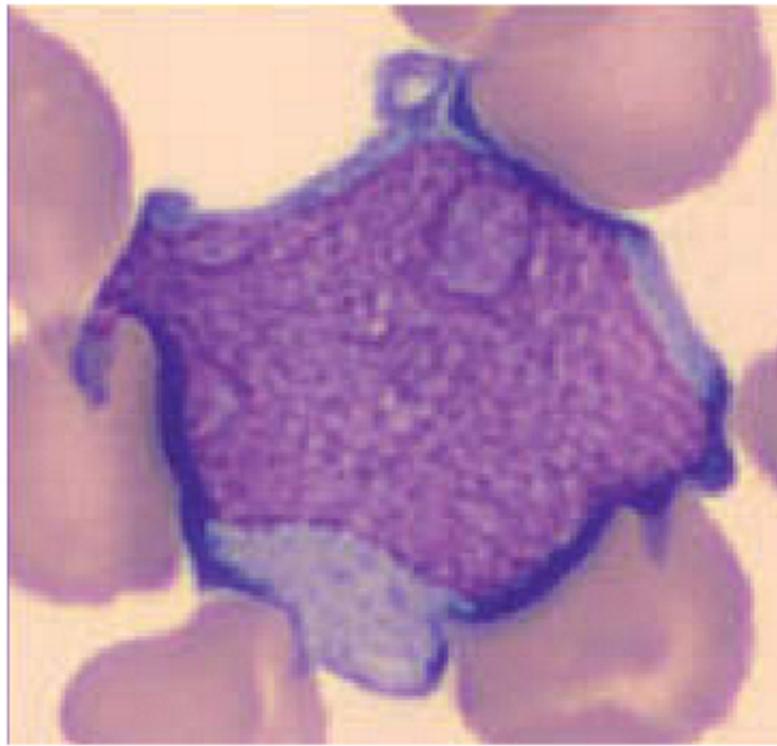
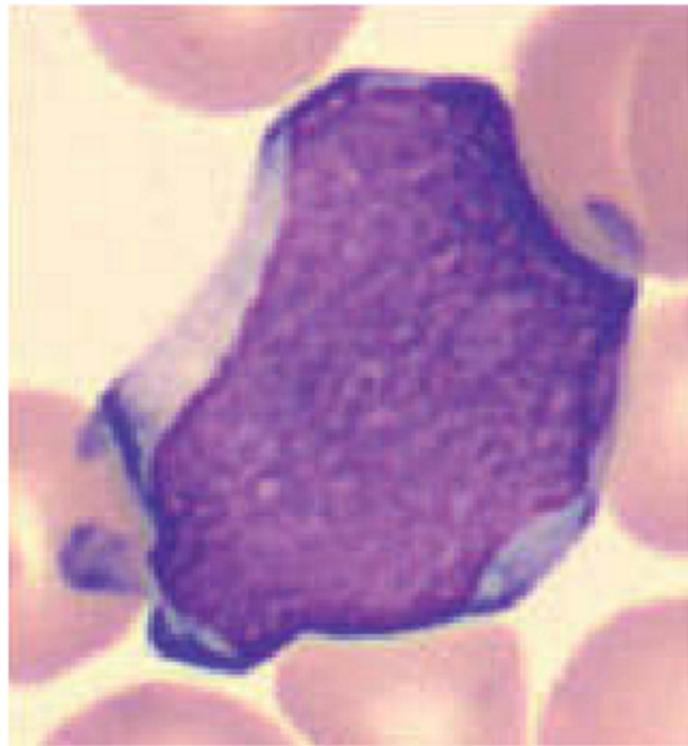
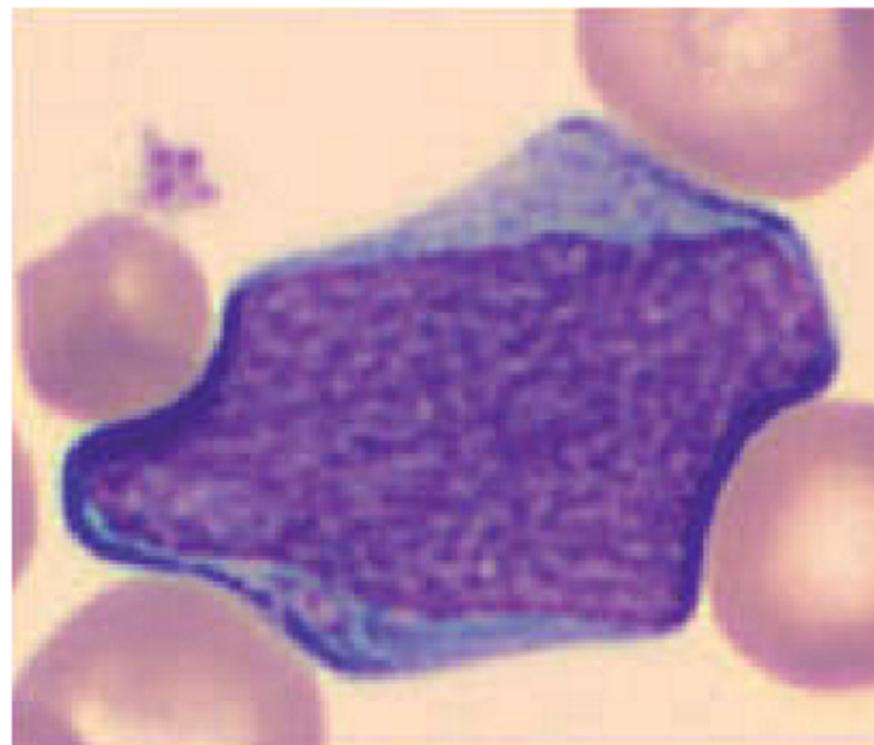
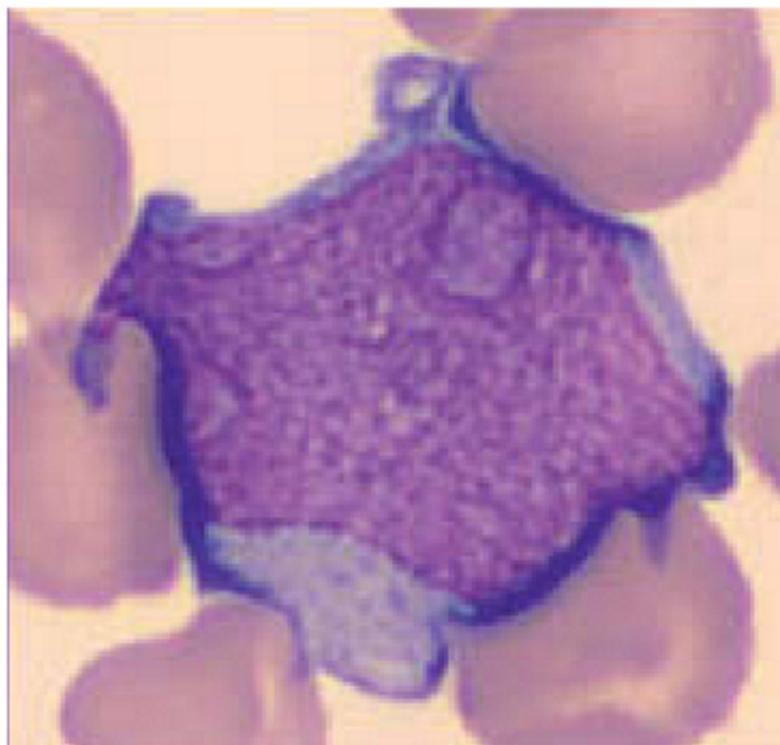
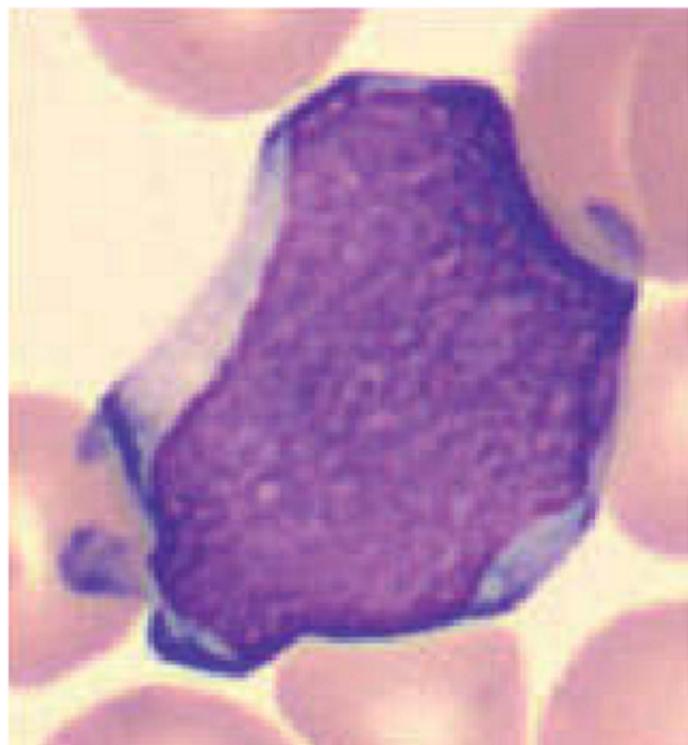


Image 1 – Cellules souches chez le nouveau-né et le prématuré (DM96, CellaVision™).

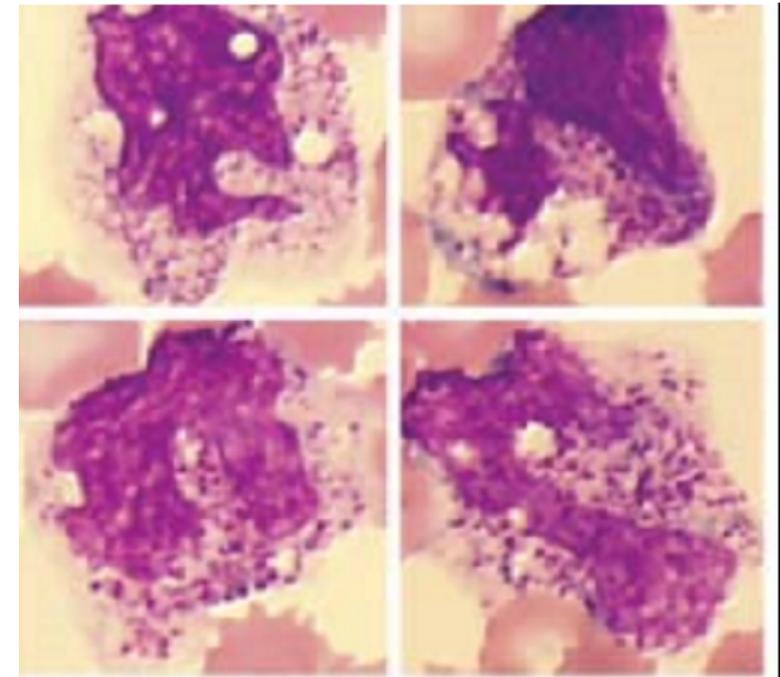


**Image 1 – Cellules souches chez le nouveau-né et le prématuré
(DM96, CellaVision™).**

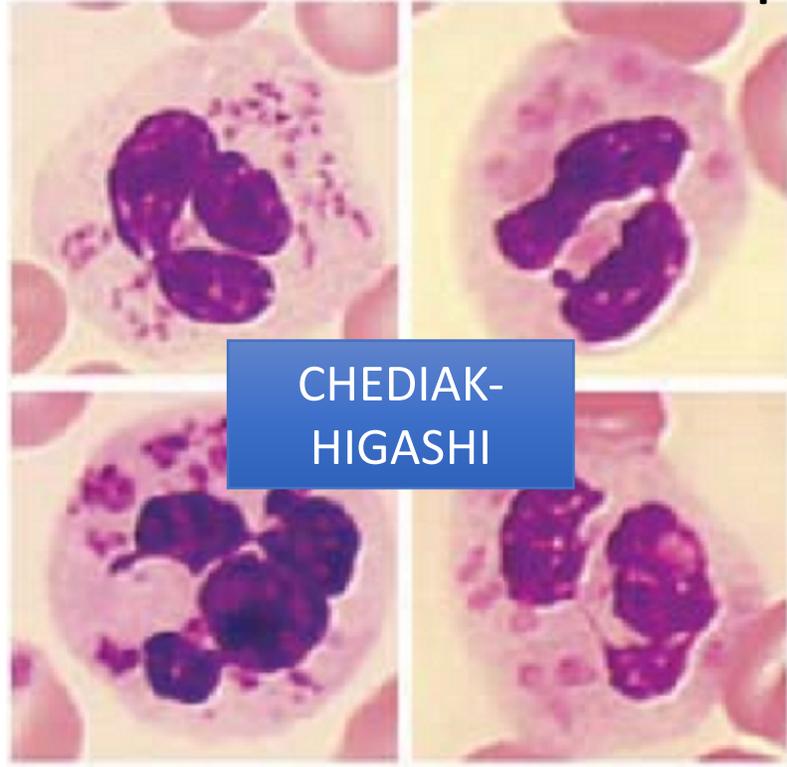


Neutrophile & Infections

- Comme pour l'adulte en cas d'infections bactériennes sévères
 - Défauts de segmentations
 - Dégranulation ou présence de granulations toxiques
 - Vacuolisation
 - Corps de Döhle
 - Gigantisme
 - Double noyaux
 - ...



Neutrophile : Pathologies constitutionnelles



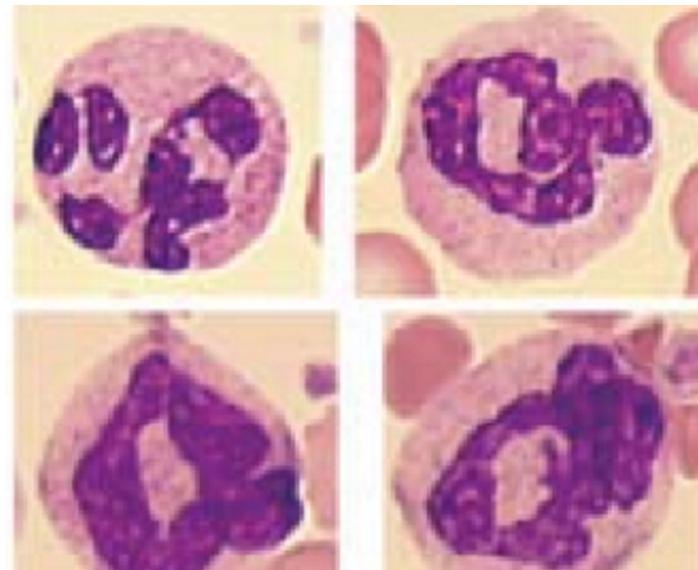
CHEDIAK-HIGASHI



MAY-HEGGLIN



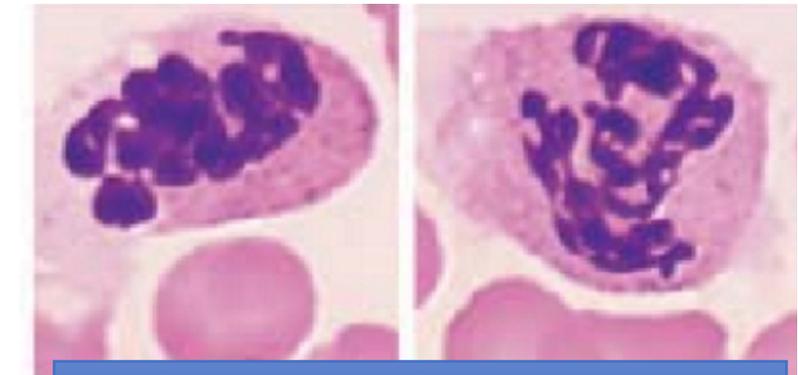
DEFICIT EN BETA OXYDATION DES ACIDES GRAS



ANOMALIE CONGENITALE DE LA VITAMINE B12



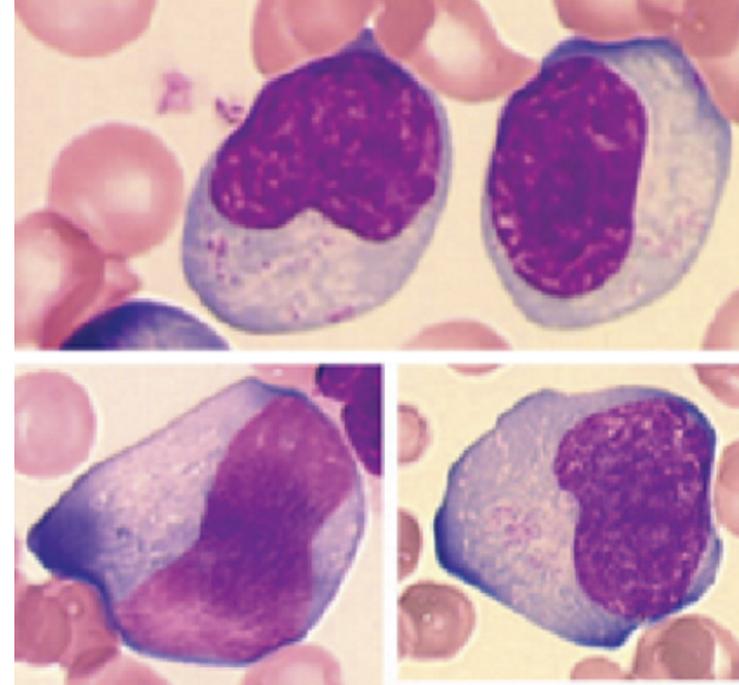
INTOLERANCE AUX PROTEINES DIBASIQUES



DÉFICITS EN MÉTHYLMALONYL-COENZYME A MUTASE

Morphologie du Lymphocyte : Pathologie - Infections

- **Infections virales, bactériennes ou parasitaires**
 - Hyperlymphocytose
 - **Lymphocytes réactionnels**
 - > 10-15 % → syndrome mononucléosique (EBV, CMV, hépatite, varicelle, ...)
 - Ne pas confondre avec une LLA : hémogramme + si besoin immunophénotypage
- **Rubéole** : formes plasmocytaires
- **Coqueluche** : petits lymphocytes matures homogènes, parfois fendu



Lymphocyte & Maladies de surcharge

- Anomalies morphologiques des lymphocytes
 - Vacuolisation
 - Granulations anormales
 - Inclusion rouge vif dans le cytoplasme (Chediak)
 - ...

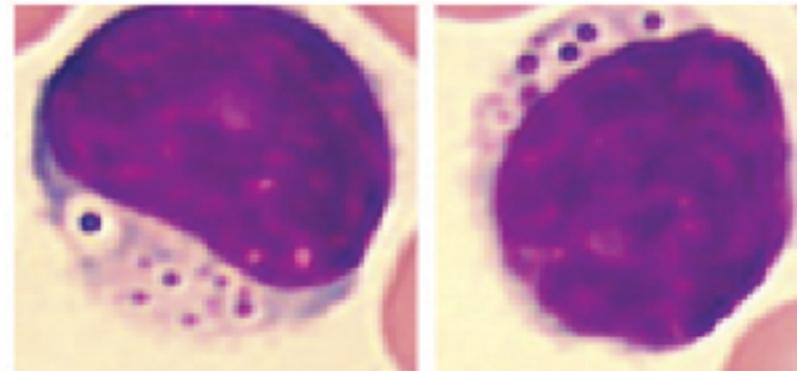
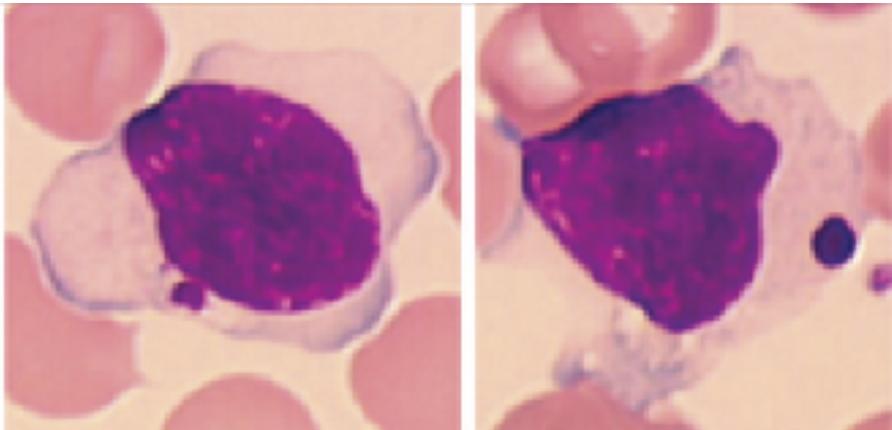
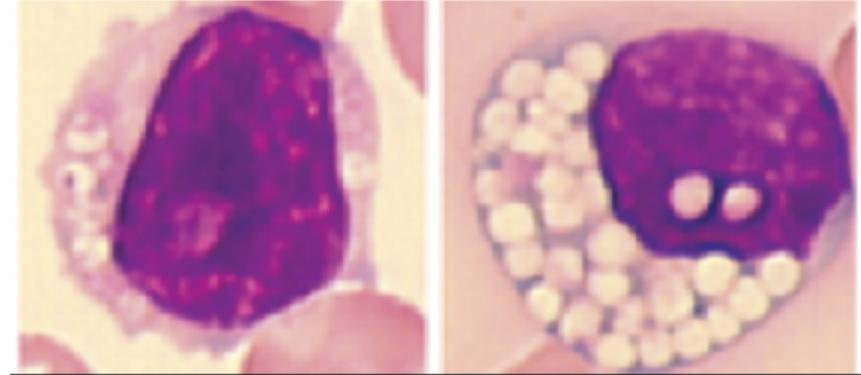
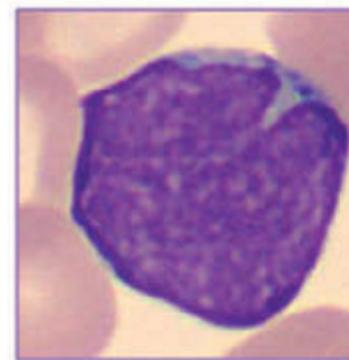
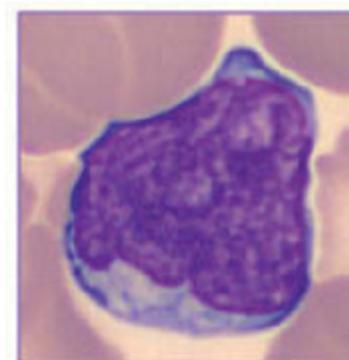
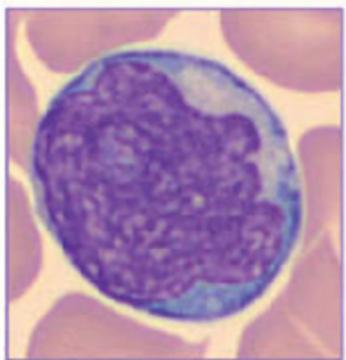
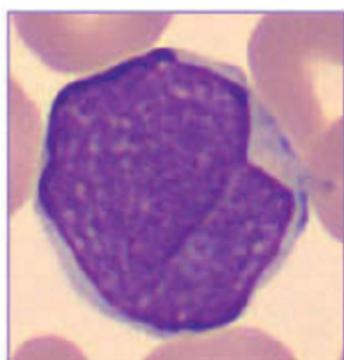
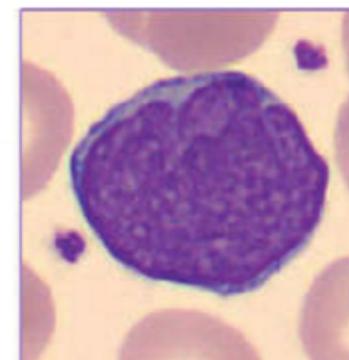
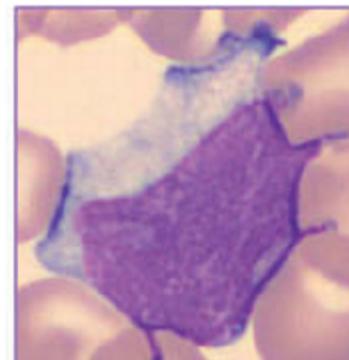
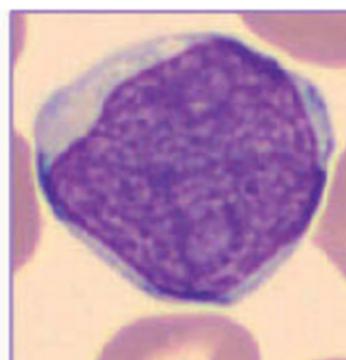
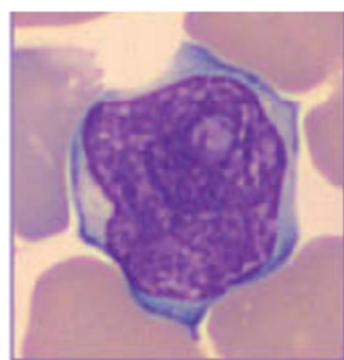
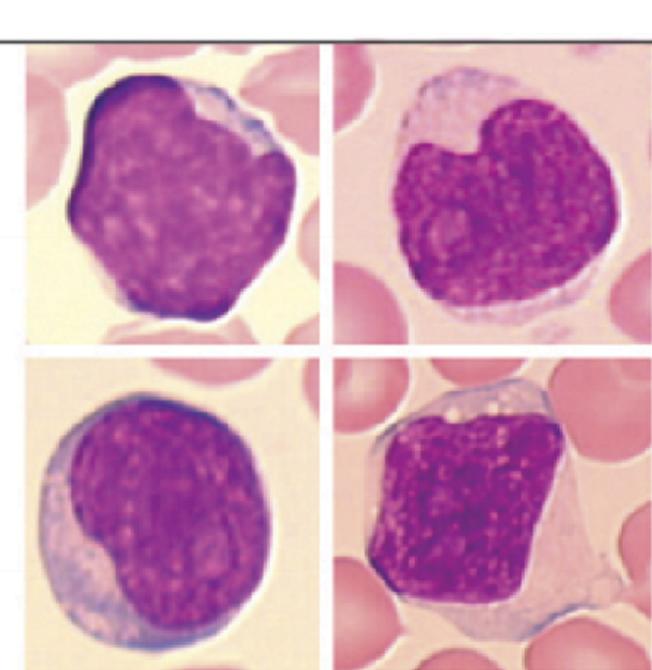


Image 6 – Lymphocytes polymorphes chez le nouveau-né et l'enfant (DM96, CellaVision™).



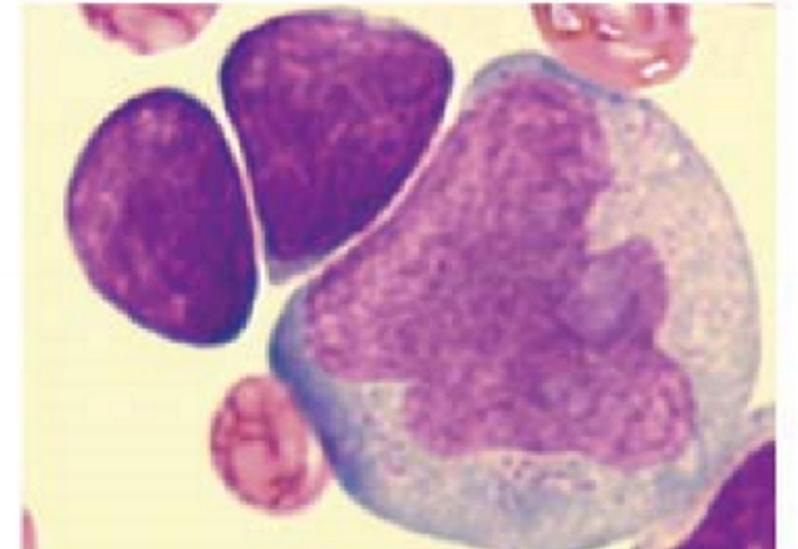
Hémopathies malignes

LLA-LMA

- LLA
 - Fréquent chez les enfants de moins de 10 ans
 - **Pourcentage variable** de blastes lymphoïdes circulants
 - Blastes de petite taille, à peine plus gros qu'un lymphocyte normal
 - Chromatine légèrement plus condensée que dans les LMAs
 - Parfois associés à des blastes monocytoides
 - Pancytopénie associée
- LMA
 - En général des LMA M5
 - LMA M7 spécifique du jeune enfant, thrombopénie prédominante
 - **Réaction leucémoïde transitoire T21**

Distinction LLA-LMA

- Morphologie
- Immunophénotypage !!



Myeloid proliferations associated with Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis associated with
Down syndrome
Myeloid leukaemia associated with Down syndrome

Introduction:

L'hydrops foetal (incidence: 1/3000 à 1/7000 grossesses) est défini par l'accumulation anormale de liquide dans au moins 2 loges foetales distinctes. L'anémie est un des mécanismes étiologiques et résulte d'une pathologie hématologique dans 10-27% des cas.

Cas clinique:

Patiente 29 semaines 2/7 d'aménorrhée:

- Echographie de routine: hydrops foetal avec œdème diffus, ascite, hépatosplénomégalie et signes de décompensation cardiaque.
- Sérologies (CMV, Parvovirus B19, toxoplasmose) négatives.
- Patiente immunisée pour la rubéole
- Groupe sanguin: B Rhésus positif.
- Triple test premier trimestre: 1/17 800 (risque ajusté à l'âge de la patiente).
- Echographie morphologique du second trimestre: aucune anomalie
- Analyses bactériologiques, chimiques et cytologiques du liquide amniotique: normales.
- Cordocentèse à 29 semaines 4/7 d'aménorrhée: anémie (hémoglobine : 8.4g/dL) et hyperleucocytose à (80.020 GB/mm3). L'analyse cytologique du sang de cordon révèle une image d'hématopoïèse exacerbée et la présence de blastes accompagnés de signes de dysplasie dans les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires.

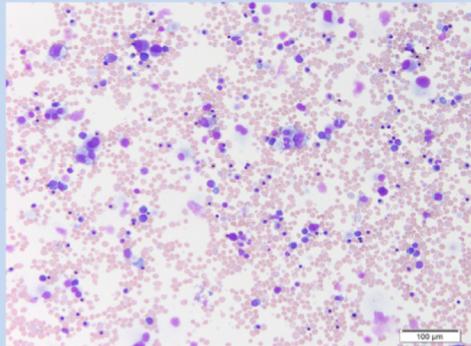


Fig 3: cytologie du sang de cordon (10x) où l'on distingue nettement la présence de nombreux précurseurs mégacaryocytaires, de blastes et d'une dysplasie dans la lignée érythroïde

Fig 4: cytologie du sang de cordon (50x) montrant une dysplasie des lignées mégacaryocytaires et érythroïdes ainsi que la présence de blastes avec blebs cytoplasmiques (flèche).

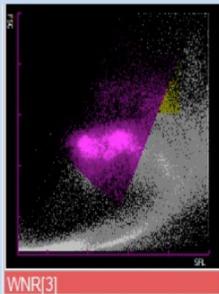
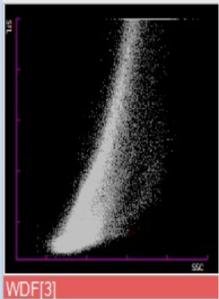
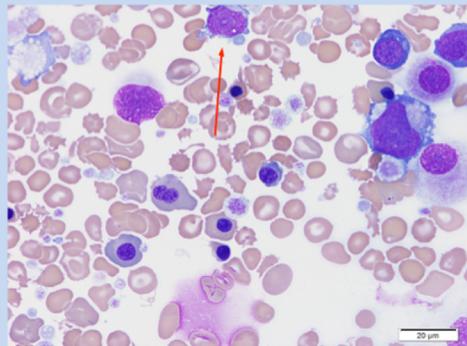


Fig 1 et 2: sang de cordon analysé par Sysmex XN-10 montrant une anomalie au niveau des GB sur le scattergram WDF ainsi que la présence de nombreux érythroblastes sur le scattergram WNR

- Mort in utero du fœtus quelques jours après la cordocentèse.
- A l'accouchement, l'enfant présente un pli palmaire unique ainsi qu'un faciès caractéristiques du syndrome de Down.
- Autopsie: nombreuses cellules blastiques au niveau des vaisseaux sanguins du foie, de la rate, du cœur, des poumons et du pancréas. Une hématopoïèse persistante et abondante ainsi qu'un excès de blastes sont observés au niveau du foie. Après marquage immuno-histochimique, ces blastes sont caractérisés comme appartenant à la lignée mégacaryocytaire.
- Diagnostic de **myélopoïèse transitoire anormale associée à la trisomie 21** confirmé par la présence d'une mutation au niveau du facteur de transcription GATA-1.

Discussion:

L'OMS sépare les myéloproliférations associées au syndrome de Down en 2 entités : les leucémies aiguës associées au syndrome de Down (AMLK) et la myélopoïèse transitoire anormale (TAM). La TAM est considérée comme un état pré-leucémique de l'AMLK. Un diagnostic prénatal est primordial pour évaluer le pronostic vital et permettre une meilleure gestion de la grossesse. La cordocentèse (à réaliser entre la 14èmesemaine de grossesse et la naissance) peut s'avérer, dans ce cas, un examen particulièrement utile car le sang de cordon constitue le meilleur reflet de l'hématopoïèse foetale.

TAM	AMLK
<ul style="list-style-type: none"> • Dysplasie mégacaryocytaire et érythroblastique • > ou < 20 % de blastes • Hépatosplénomégalie • Mutation acquise GATA1 • Morphologie et immunophénotype identique 	
Chez 10 % des nouveaux-nés (de 0 à 3 mois) avec syndrome de Down (présentation in-utéro: hydrops sévère).	Majorité des cas après l'âge de 3 mois et avant l'âge de 3 ans Taux d'incidence diminue après l'âge de 4-5 ans.
Rémission spontanée dans les 3 mois 25% LMA 1 à 3 ans plus tard	Nécessite un traitement: bonne réponse à la chimiothérapie

Tableau 1: comparatif des critères hématologiques TAM-AMLK

Conclusion:

Devant un tableau d'hydrops foetal avec hépatosplénomégalie, la cordocentèse (examen cytologique et complet sanguin) constitue un élément majeur pour le diagnostic de TAM. Ce diagnostic ne pourra cependant être retenu qu'en présence d'une trisomie 21 associée à une mutation GATA-1.

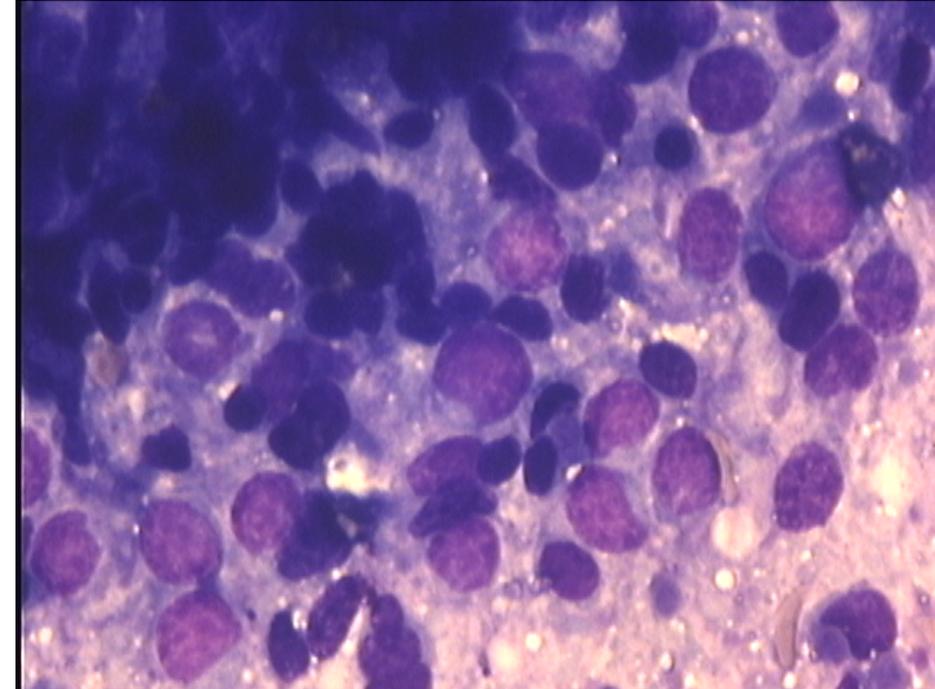
*Paridaens H, Sabor L and Simar J contributed equally to this work

Sources:

- Bombery et al. Transient Abnormal Myelopoiesis in Neonates. GATA Get the Diagnosis, Arch Pathol Lab Med—Vol 138, October 2014
- Marion K. Mateo. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets, Transl Pediatr 2015;4(2):76-92

Tumeurs à petites cellules de l'enfance

- A ne pas confondre avec les LLA !
- Neuroblastome, Rhabdomyosarcome et Medulloblastome
- Cellules néoplasiques extra-hématologiques
- Pourcentage variable dans le sang, en amas
- Immunophénotypage : (CD45-, CD56+, CD81+)
- < 2 ans



JMML : leucémie myélomonocytaire juvénile

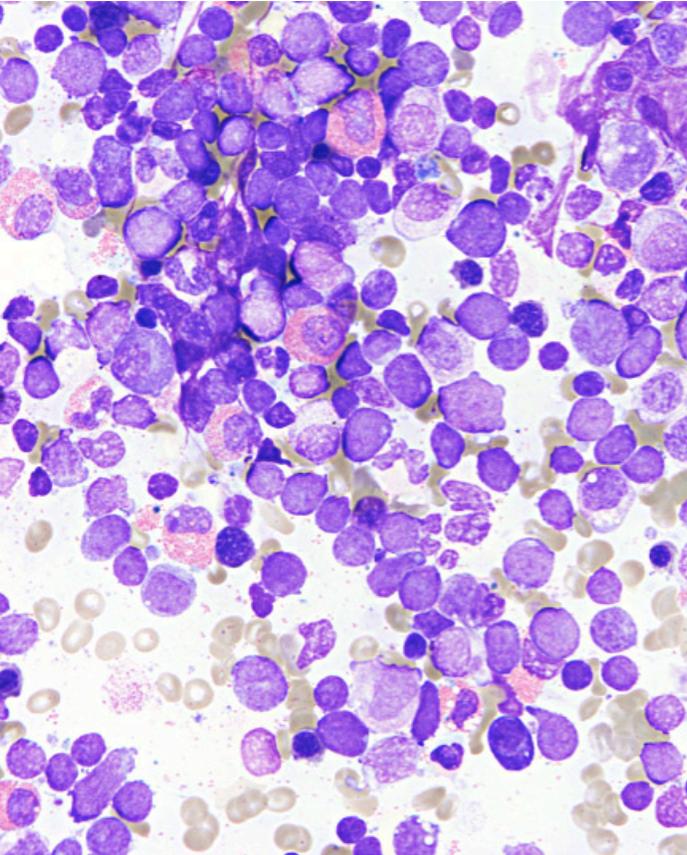


Table 1 : Critères diagnostiques de l'OMS 2016 pour la LMMJ (adapté d'Arber D. et al^a)

I. Critères cliniques et hématologiques (4 critères tous obligatoires)

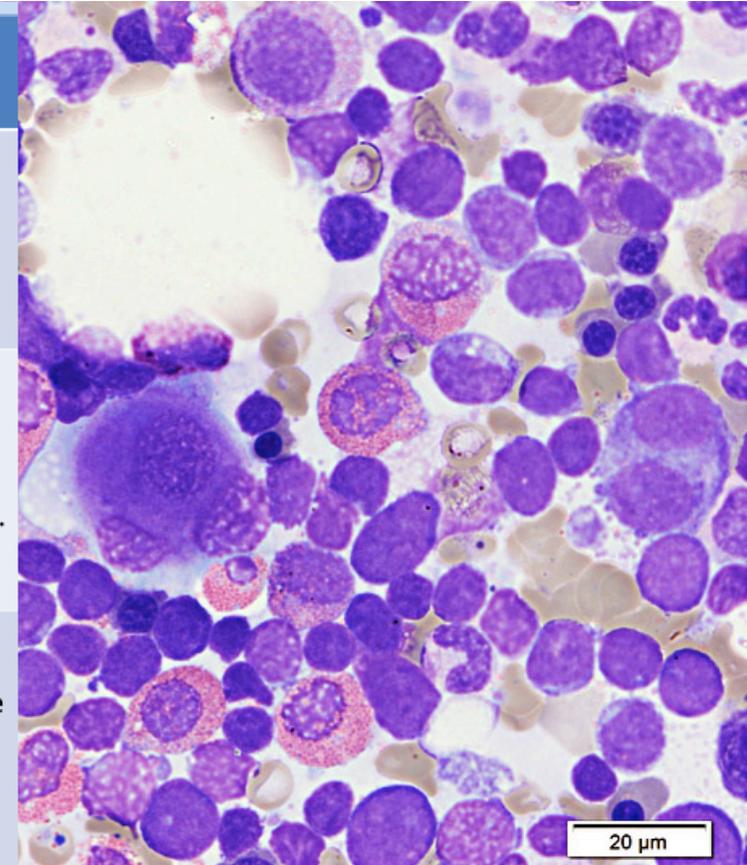
- **Monocytose périphérique** $\geq 1 \times 10^9/L$
- Blastose périphérique et médullaire $< 20\%$
- Splénomégalie
- **Absence du chromosome de Philadelphie (réarrangement BCR/ABL1)**

II. Critères génétiques (1 seul suffisant)

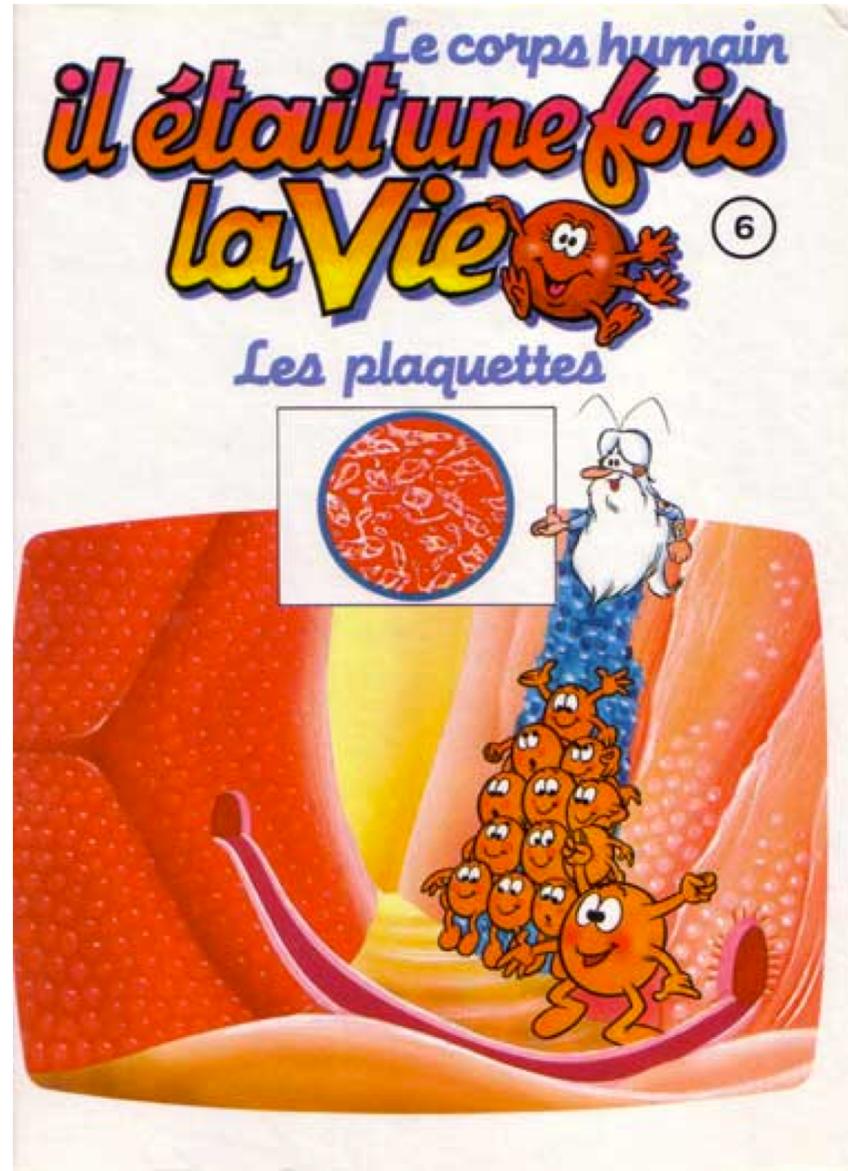
- Mutations somatiques dans *PTPN11*, *KRAS* ou *NRAS*^O
- **Diagnostic clinique de Neurofibromatose de type 1** ou mutation dans le gène *NF1*
- Mutation germinale du gène *CBL* ou perte d'hétérozygotie pour *CBL*⁺.

III. Pour les patients sans anomalies génétiques, les critères suivants doivent être rencontrés : (en dehors des critères hématologiques et cliniques renseignés au point I) :

- **Monosomie du chromosome 7** ou toute autre anomalie chromosomique ou au moins la présence des deux critères suivants :
 - **Taux d'hémoglobine F augmenté pour l'âge**
 - **Précurseurs érythroïdes ou myéloïdes retrouvés sur le frottis périphérique**
- Hypersensibilité au GM-CSF
- Hyperphosphorylation de STAT5.



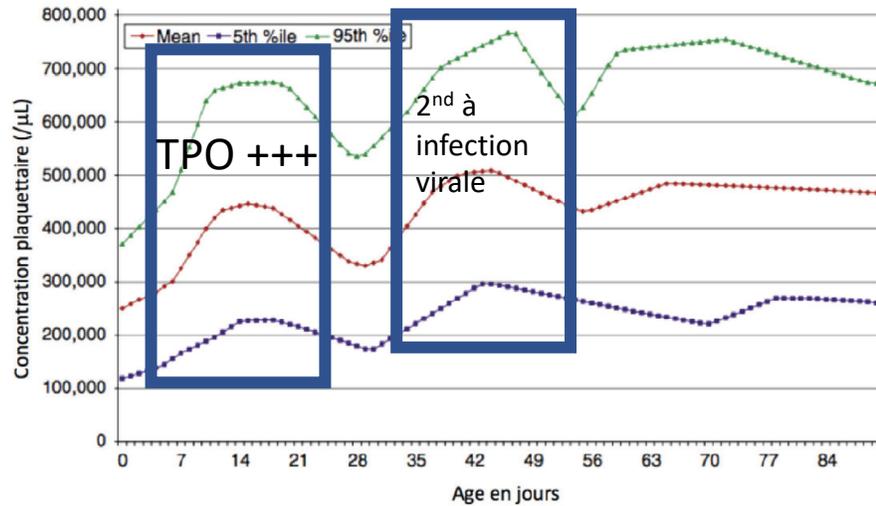
Plaquettes



Plaquettes

- **Numération plaquettaire:**

- normale pour NN à terme et prématuré
- Plus élevées pendant les 6ers mois de vie (\Leftrightarrow adultes).
- \Leftrightarrow Valeurs pathologiques basses identiques (< 150 G/L). Thrombopénie fréquentes dans les USI NN (20-35%)

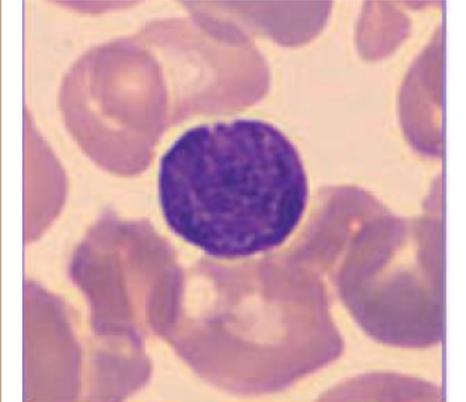
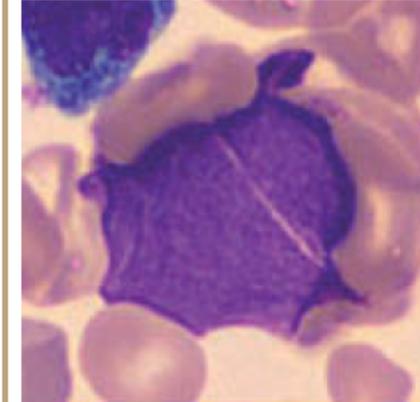
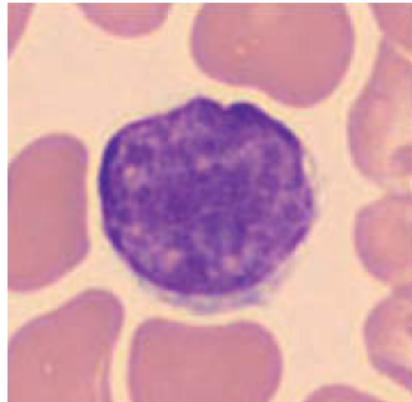


- Pas de particularité morphologique

- Micromégacaryocytes et noyaux nus de MgK : physiologique dans le sang des nouveau-nés

- Amas plaquettaires fréquents (\Leftrightarrow agglutination EDTA-dépendante + rare que chez l'adulte)

Image 4 – Noyaux nus de mégacaryocytes en période néonatale (DM96, CellaVision™).



Cas particuliers : Prématurés



- **VGM >>>**
- Traits liés à l'**hyposplénisme** transitoire pour les GRs
- **NRBC +++**
- **IG +++** (jusqu'au stade de myéloblaste)
- **Eosinophilie** (2 à 3 semaines après la naissance)

Cas pratique

HEMATOLOGIE

Hémogramme

Globules blancs	23.15	10 ³ /mm ³	4.0-11.0	F
Hémoglobine	14.4	g/dl	13.5-17.0	F
Hématocrite	42.2	%	40.0-52.0	F
Volume corpus. moyen	97.2	fl	80.0-98.0	F
Moyenne corpus. Hb	33.2	pg	26.0-34.0	F
Conc. corpus. moyenne Hb	34.1	g/dl	31.0-37.0	F
Plaquettes	190	10 ³ /mm ³	150.0-400.0	F
Volume plaq. moyen	11.8	fl	9.0-13.0	F

Formule leucocytaire

Lymphocytes (val.absolue)	11.11	10 ³ /mm ³	0.9-5.2	F
Monocytes (val.absolue)	3.24	10 ³ /mm ³	0.16-1.0	F
Eosinophiles (val.absolue)	0.69	10 ³ /mm ³	0.0-0.8	F
Myélocytes (val.absolue)	0.23	10 ³ /mm ³	0.0-0.0	F
Métamyélocytes (val.absolue)	0.46	10 ³ /mm ³	0.0-0.0	F
Globules rouges	4.34	10 ⁶ /mm ³	4.5-6.0	F
Indice distribution GR	16.1	%	11.5-15.0	F

Formule leucocytaire

Neutrophiles	32.0	%		F
Lymphocytes	48.0	%		F
Monocytes	14.0	%		F
Eosinophiles	3.0	%		F
Basophiles	0.0	%		F
Myélocytes	1.0	%		F
Métamyélocytes	2.0	%		F
Neutrophiles (val.absolue)	7.41	10 ³ /mm ³	1.9-8.0	F
Basophiles (val.absolue)	0.00	10 ³ /mm ³	0.0-0.2	F
Remarques	Présence de rares			F

Ce document n'est pas signé car il ne constitue qu'une reproduction électronique du document original.
Seul le document original signé par le médecin responsable de l'acte médical demandé serait de nature à engager sa responsabilité.
La remise de la présente reproduction électronique n'engage que la responsabilité de la personne qui la diffuse.

Patient [REDACTED]
Date de naissance : 30/07/2018 Age : 0 Sexe : M
Prélèvement N° : 5874586 reçu le : 07/08/2018 10:27 prélevé le : 07/08/2018 10:27 Statut : Complet

Particularités du bilan d'hémostase en pédiatrie



Exemple 1: TCA

- Enfant de 3 semaines, naissance sans complications, absence de signes hémorragiques
 - Bilan d'hémostase préop pour chirurgie mineure:
 - TCA: 43s
 - PT: 12,40s
 - Fibrinogène: 409 mg/dL
- Demander controle?
- Mélange plasmatique? Facteurs intrinsèques en urgence?

Particularités hémostasie pédiatrique



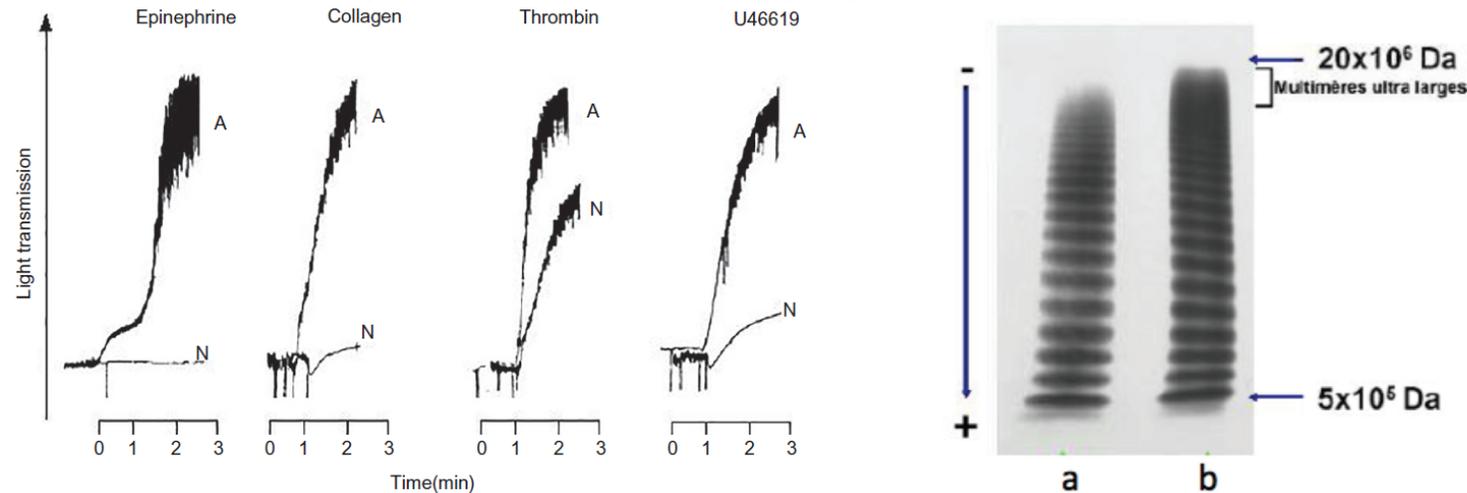
- Maturation du système hémostatique: foetale → adulte (1^e mois de vie - 1 an – 16 ans!)
 - 19-23 semaines: 10-30% valeurs adultes
 - 30-38 semaines: 10-50% valeurs adultes
 - NN: 40-60% valeurs adultes

ISTH-SSC: chaque laboratoire doit faire ses propres valeurs de référence

- Pré-analytique
- Combinaisons automate/réactifs
- Difficile en pratique: échantillons des enfants/prématurés normaux (problème éthique, €)

Hémostase primaire des nouveaux-nés

- Système en développement.
- Numération plaquettaire (\approx adulte): 22 semaines d'âge gestationnel
- Fonction plaquettaire: changements lié au développement
 - hyporéactivité plaquettaire in vitro
 - balance délicate: PFA temps de clôture normal/haut (vWF et Hct)
 - Après un an de vie comparable avec la fonction plaquettaire adulte



*Hvas et al 2017. Exp Rev
Hematol; Platelets 4th edition*

- Pathologies hémorragiques et thrombotiques chez le NN: origine acquise!

Hémostase primaire

Component	Parameter	Neonatal period (mean value)*	Normalization	Net effect on hemostasis
Primary hemostasis	Platelets	Normal or increased	1 year (after transient increases) 3 months 2–4 weeks	Enhanced primary hemostasis
	von Willebrand factor	Increased (153%)*		
	Platelet closure time (PFA-100 [®])	Shortened		

Protéines procoagulantes et tests de routine

Component	Parameter	Neonatal period (mean value)*	Normalization	Net effect on hemostasis
Coagulation	FII, FVII, FIX, FX	Decreased (40–66%)*	1 year (up to 16 year for FVII)	Decreased coagulation potential
	FXI, FXII, PK, HMWK	Decreased (37–54%)*	1 year	
	FV	Normal or decreased (70%)*	1 year (up to 16 year)	
	FVIII	Normal or increased (100%)*	1 month	
	Fibrinogen	Decreased ** or normal	1 year	
PT	Prolonged or normal	1 year		
aPTT	Prolonged	1 year (up to 16 year)		



NB: Temps de thrombine: peut être allongé les 6 premiers mois de vie de 2 à 3 secondes (fibrinogène 'foetal')

Exemple : Facteur IX

Tableau I – Valeurs de référence en pédiatrie selon Andrew (A) [1, 2, 14] et Monagle (M) [4].

Facteur	Auteur	Prématuré	Nouveau-né à terme	3 à 5 jours	6 mois*	Entre	Entre	Entre	Adulte
		30 à 36 semaines				1 et 5 ans	6 et 10 ans	11 et 16 ans	
Facteur VIII (%)	A	111 (50-213)	100 (61-139)	88 (55-121)	73 (50-109)	90 (59-142)	95 (58-132)	92 (53-131)	99 (50-149)
	M		182 (105-329)	159 (83-274)	94 (54-145)	110 (36-185)	117 (52-182)	120 (59-200)	160 (52-290)
Facteur IX (%)	A	35 (19-65)	53 (34-72)	53 (34-72)	86 (36-136)	73 (47-104)	75 (63-89)	82 (59-122)	109 (55-163)
	M		48 (35-56)	72 (44-97)	71 (43-121)	85 (44-127)	96 (48-145)	111 (64-216)	130 (59-254)

Andrew et al. Blood 1987, 1988, 1992. Monagle Thromb Haemost 2006. ACL/Actin FS et STA Compact PTT-A respectively..

Parameter	15 days – 4 weeks	1–5 months	6–11 months	1–5 years	6–10 years	11–17 years	Adults
FVIII (IU/ml)	95.5 [65.2–153.4] (n=21)	84.5 [50.3–187.3] (n=134)	75.0 [53.4–132.2] (n=51)	95.0 [59.0–167.0] (n=98)	86.5 [60.6–154.4] (n=31)	93.0 [42.8–154.6] (n=45)	97.0 [56.0–145.9] (n=44)
FIX (IU/ml)	43.5 [30.0–77.0] (n=21)	53.0 [29.0–105.1] (n=134)	76.5 [50.5–106.8] (n=50)	84.0 [52.6–128.9] (n=97)	80.0 [55.3–156.0] (n=31)	96.5 [60.2–138.4] (n=52)	112.0 [69.5–131.0] (n=40)

Toulon et al Thromb Haemost 2016. ACL TOP 500/700 analyzers. SynthasIL based one-stage clotting assay.

Le facteur IX du NN est à 40-50% des valeurs normales adultes et normalise lentement!

Exemple 3: FXI

- Enfant de 3 ans, absence de signes hémorragiques
- Bilan d'hémostase préopératif: drains transtympaniques

		3a3m	2a 9m
Cascade de coagu...			
Voie intrinsèque			
Facteur VIII - coagu...	50 - 150 %		✍ 87
Dosage chromogé...	50 - 150 %		✍ 119
Dosage Refacto d...	50 - 150 %		✍ Supprim
Facteur IX	50 - 150 %	✍ 65	✍ 52
Facteur XI	70 - 150 %	✍ 44	✍ 40
Interprétation			✍
Facteur XII	70 - 150 %		✍ 78

FXI enfants de 1-5 ans: 58,0-154,0 IU/dL
(Toulon et al. Thromb Haemost 2016)

Protéines anticoagulantes et la fibrinolyse

Component	Parameter	Neonatal period (mean value)*	Normalization	Net effect on hemostasis
Natural coagulation inhibitors	Antithrombin	Decreased (63%)	3 months	Decreased regulatory/ inhibitory potential
	Protein C	Decreased (35%)	16 years	
	Protein S	Decreased (36%)*	3 months	
Fibrinolysis	Plasminogen	Decreased (36%)*	6 months	Increased fibrinolytic activity
	Alpha 2 antiplasmin	Normal or decreased (85%)*	6 months	
	tPA	Increased	1 week	
	D-dimer	Increased	16 years	

NB α 2-macroglobuline: anticoagulant important chez le nouveau-né/l'enfant



En résumé pour la période néonatale

**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 ↔ ou ↓ FV, FXIII ↔ Fibrinogène ↑ FVIII
Inhibiteurs de la coagulation	↓ Antithrombine, protéines C et S ↑ Alpha-2-macroglobuline
Fibrinolyse	↓ Plasminogène ↑ tPA ↑ PAI



D-dimères ajustés à l'âge



Valeurs de référence

- Prematurés né entre 30-36 semaines basé sur article de Andrews et al (Blood 1988)

Table 3. Reference Values for Coagulation Tests in Healthy Premature Infants (30 to 36 Weeks Gestation) During First 6 Months of Life

Tests	Day 1 (n)		Day 5 (n)		Day 30 (n)		Day 90 (n)		Day 180 (n)		Adult (n)	
	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B
PT (s)	13.0	(10.6-16.2)*	12.5	(10.0-15.3)*†	11.8	(10.0-13.6)*	12.3	(10.0-14.6)*	12.5	(10.0-15.0)*	12.4	(10.8-13.9)
APTT (s)	53.6	(27.5-79.4)‡	50.5	(26.9-74.1)‡	44.7	(26.9-62.5)	39.5	(28.3-50.7)	37.5	(21.7-53.3)*	33.5	(26.6-40.3)
TCT (s)	24.8	(19.2-30.4)*	24.1	(18.8-29.4)*	24.4	(18.8-29.9)*	25.1	(19.4-30.8)*	25.2	(18.9-31.5)*	25.0	(19.7-30.3)
Fibrinogen (g/L)	2.43	(1.50-3.73)*†‡	2.80	(1.60-4.18)*†‡	2.54	(1.50-4.14)*†	2.46	(1.50-3.52)*†	2.28	(1.50-3.60)†	2.78	(1.56-4.00)
II (u/mL)	0.45	(0.20-0.77)†	0.57	(0.29-0.85)‡	0.57	(0.36-0.95)†‡	0.68	(0.30-1.06)	0.87	(0.51-1.23)	1.08	(0.70-1.46)
V (U/mL)	0.88	(0.41-1.44)*†‡	1.00	(0.46-1.54)	1.02	(0.48-1.56)	0.99	(0.59-1.39)	1.02	(0.58-1.46)	1.06	(0.62-1.50)
VII (U/mL)	0.67	(0.21-1.13)	0.84	(0.30-1.38)	0.83	(0.21-1.45)	0.87	(0.31-1.43)	0.99	(0.47-1.51)*	1.05	(0.67-1.43)
VIII (U/mL)	1.11	(0.50-2.13)*†	1.15	(0.53-2.05)*†‡	1.11	(0.50-1.99)*†‡	1.06	(0.58-1.88)*†‡	0.99	(0.50-1.87)*†‡	0.99	(0.50-1.49)
vWF (U/mL)	1.36	(0.78-2.10)†	1.33	(0.72-2.19)†	1.36	(0.66-2.16)†	1.12	(0.75-1.84)*†	0.98	(0.54-1.58)*†	0.92	(0.50-1.58)
IX (U/mL)	0.35	(0.19-0.65)†‡	0.42	(0.14-0.74)†‡	0.44	(0.13-0.80)†	0.59	(0.25-0.93)	0.81	(0.50-1.20)†	1.09	(0.55-1.63)
X (U/mL)	0.41	(0.11-0.71)	0.51	(0.19-0.83)	0.56	(0.20-0.92)	0.67	(0.35-0.99)	0.77	(0.35-1.19)	1.06	(0.70-1.52)
XI (U/mL)	0.30	(0.08-0.52)†‡	0.41	(0.13-0.69)‡	0.43	(0.15-0.71)‡	0.59	(0.25-0.93)‡	0.78	(0.46-1.10)	0.97	(0.67-1.27)
XII (U/mL)	0.38	(0.10-0.66)‡	0.39	(0.09-0.69)‡	0.43	(0.11-0.75)	0.61	(0.15-1.07)	0.82	(0.22-1.42)	1.08	(0.52-1.64)
PK (U/mL)	0.33	(0.09-0.57)	0.45	(0.26-0.75)†	0.59	(0.31-0.87)	0.79	(0.37-1.21)	0.78	(0.40-1.16)	1.12	(0.62-1.62)
HMWK (U/mL)	0.49	(0.09-0.89)	0.62	(0.24-1.00)‡	0.64	(0.16-1.12)‡	0.78	(0.32-1.24)	0.83	(0.41-1.25)*	0.92	(0.50-1.36)
XIIIa (U/mL)	0.70	(0.32-1.08)	1.01	(0.57-1.45)*	0.99	(0.51-1.47)*	1.13	(0.71-1.55)*	1.13	(0.65-1.61)*	1.05	(0.55-1.55)
XIIIb (U/mL)	0.81	(0.35-1.27)	1.10	(0.68-1.58)*	1.07	(0.57-1.57)*	1.21	(0.75-1.67)	1.15	(0.67-1.63)	0.97	(0.57-1.37)
Plasminogen (CTA, U/mL)	1.70	(1.12-2.48)†‡	1.91	(1.21-2.61)‡	1.81	(1.09-2.53)	2.38	(1.58-3.18)	2.75	(1.91-3.59)‡	3.36	(2.48-4.24)

All factors except fibrinogen and plasminogen are expressed as U/mL, where pooled plasma contains 1.0 U/mL. Plasminogen units are those recommended by the Committee on Thrombolytic Agents (CTA). All values are given as a mean (m) followed by lower and upper boundary encompassing 95% of the population (B). Between 40 and 96 samples were assayed for each value for newborns.

*Values indistinguishable from those of adults.

†Measurements are skewed owing to a disproportionate number of high values. Lower limit which excludes the lower 2.5% of the population is given (B).

‡Values different from those of fullterm infants.

Il faut prendre en compte l'âge réel chez le nourrisson <6 mois

Age-dependency of Hemostasis parameters during childhood

Pediatric reference ranges for HemosIL Assays on ACL TOP Hemostasis Testing Systems

Test	HemosIL Assay	15 Days-4 Weeks	1-5 Months	6-11 Months	1-5 Years	6-10 Years	11-17 Years
PT (sec)	Secomplate INR	11.2 (9.5 - 12.8)	11.0 (9.7 - 12.6)	11.0 (9.8 - 12.0)	11.3 (9.8 - 13.4)	11.7 (10.0 - 14.0)	
aPTT SynthASIL (sec)	SynthASIL	35.4 (17.6 - 47.0) 39.0 (33.9 - 45.0)	33.5 (24.8 - 40.7) 33.5 (26.0 - 43.4)	32.4 (25.1 - 40.7) 24.9 (21.7 - 49.2)	31.0 (24.0 - 39.2) 32.4 (26.7 - 39.4)	31.6 (23.8 - 39.3) 32.8 (27.0 - 42.4)	
Fibrinogen FIB (g/L)	Fibrinogen	2.57 (2.2 - 3.02)	2.28 (1.50 - 3.76)	1.33 (0.7 - 3.00)	2.73 (1.88 - 4.18)	2.78 (1.89 - 4.29)	
Fibrinogen GFA (g/L)	GFA Fibrin (Labony)	2.40 (1.36 - 3.00)	2.10 (1.41 - 4.37)	2.39 (1.48 - 3.97)	2.60 (1.84 - 4.00)	2.78 (1.71 - 3.97)	
FIIII (U/mL)	Factor II deficient plasma	58.3 (41.8 - 74.3)	75.0 (45.7 - 106.6)	81.0 (73.8 - 107)	98.0 (79.4 - 100.0)	100 (84.1 - 102.0)	
FV (U/mL)	Factor V deficient plasma	100.0 (69.0 - 133.7)	85.0 (59.5 - 147.0)	102.0 (69.0 - 159.8)	110.0 (74.2 - 169)	120.0 (82.0 - 149.6)	
FVII (U/mL)	Factor VII deficient plasma	75.0 (55.0 - 109.0)	68.0 (43.0 - 111)	83.0 (65.4 - 123.0)	82.0 (47.8 - 124.2)	77.0 (53.0 - 137.4)	
FVIII (U/mL)	Factor VIII deficient plasma	95.0 (65.0 - 132.4)	81.0 (54.0 - 137.4)	79.0 (52.7 - 122.2)	95.0 (59.0 - 167.0)	90.0 (70.0 - 134.4)	
FIX (U/mL)	Factor IX deficient plasma	130 (80.0 - 170)	54.0 (34.0 - 138)	75.0 (50.8 - 109.8)	84.0 (72.6 - 108.9)	80.0 (53.3 - 106.0)	
FX (U/mL)	Factor X deficient plasma	95.0 (66.0 - 129.0)	89.0 (62.5 - 137.2)	109.0 (76.8 - 174.4)	89.0 (69.7 - 122.8)	99.0 (71.8 - 131.8)	
FXIII (U/mL)	Factor XIII deficient plasma	53.0 (32.9 - 76.0)	64.0 (27.6 - 107.4)	80.0 (50.6 - 125.0)	82.0 (58.0 - 104.0)	83.0 (51.9 - 114.0)	
FXIII (U/mL)	Factor XIII deficient plasma	58.0 (25.0 - 81.0)	70.0 (34.0 - 136.0)	104.2 (78.0 - 149.1)	107.0 (80.0 - 144.0)	83.7 (48.4 - 155.5)	
FXIII (U/mL)	Factor XIII A antigen	60.0 (34.4 - 100.0)	80.0 (55.3 - 127.2)	82.0 (51 - 128.8)	97.4 (49.4 - 137.7)	65.0 (33.5 - 117.2)	
vWF:GPIIB (U/mL)	von Willebrand Factor GPIIb/IIIa Receptor Activity	89.0 (39.8 - 124.5)	84.0 (53.2 - 154.0)	83 (37.0 - 116.6)	83.3 (40.8 - 131.8)	89 (42.0 - 124.3)	
vWF:Ag (U/mL)	von Willebrand Factor Activity	121.5 (79.7 - 189.5)	134.0 (43.9 - 181.0)	60.0 (42.7 - 170.0)	87.4 (43.6 - 166.8)	84.0 (41.2 - 128.9)	
vWF:Ag (U/mL)	von Willebrand Factor Antigen	163.0 (146.0 - 178.0)	107.0 (75.7 - 217.0)	78.0 (38.4 - 129.4)	89 (71.0 - 135.7)	80.0 (44.8 - 141.0)	
Antithrombin (U/mL)	Antithrombin	110 (100 - 120)	80 (70.0 - 100.0)	96.0 (84.0 - 121.8)	99.0 (80.0 - 126.3)	100 (74.0 - 136.4)	
PC chromo (U/mL)	Prothrombin	39 (27.2 - 56.0)	51.2 (22.8 - 95.0)	79.9 (46.8 - 100.6)	92.6 (59.1 - 127.5)	100.0 (70.0 - 133.0)	
PS clot (U/mL)	Prothrombin	67.5 (29.7 - 114.6)	82.0 (29.1 - 127.6)	85.0 (43.7 - 111.3)	86.8 (51.0 - 124.8)	91.0 (50.5 - 129.5)	
PS free Ag (U/mL)	Prothrombin Activity	67.8 (15.0 - 102.0)	64.0 (48.0 - 126.0)	86.0 (53.0 - 134.0)	88.0 (52.0 - 124.0)	84.0 (48.0 - 141.0)	
PS clot (U/mL)	Prothrombin	60 (19.0 - 110)	81.0 (33.0 - 133.0)	88.0 (38.8 - 138.4)	92.6 (50.2 - 140.8)	94.6 (50.0 - 131.0)	
Plasminogen (U/mL)	Plasminogen	32.0 (17.0 - 52.0)	49.2 (27.6 - 108.8)	80.7 (49.8 - 126.4)	81.8 (39.6 - 128.0)	87.0 (50.4 - 131.0)	
D-dimer (µg/mL)	D-Dimer HS 500	50.0 (14.5 - 120.0)	51.0 (30.0 - 87.8)	24.0 (13.5 - 84.4)	26.0 (18.0 - 76.0)	27.0 (20.0 - 67.0)	

*Reference range for hemophilia carriers: carrier products should be used for carrier charts.

Réactifs Stago	Jour 1	Jour 3	1 Mois - 1 An	1 - 5 Ans	6 - 10 Ans	11 - 16 Ans	Adultes
TP (sec/INR)							
STA®-Néoplastine® CI plus (sec)	15,6* (14,4-16,4) N=21 (10F / 11M)	14,9* (13,5-16,4) N=25 (13F / 12M)	13,1 (11,5-15,3) N=35 (8F / 27M)	13,3* (12,1-14,5) N=43 (23F / 20M)	13,4* (11,7-15,1) N=53 (22F / 31M)	13,8* (12,7-16,1) N=23 (7F / 16M)	13,0 (11,5-14,5) N=51
STA®-Néoplastine® CI plus (INR)	1,26* (1,15-1,35) N=21 (10F / 11M)	1,20* (1,05-1,35) N=25 (13F / 12M)	1,00 (0,86-1,22) N=35 (8F / 27M)	1,03* (0,92-1,14) N=43 (23F / 20M)	1,04* (0,87-1,20) N=53 (22F / 31M)	1,08* (0,97-1,30) N=23 (7F / 16M)	1,00 (0,80-1,20) N=51 (43F / 8M)
STA®-Néoplastine R® (sec)	14,5 (12,3-16,6) N=10 (5F / 5M)	13,9 (12,5-14,7) N=10 (5F / 5M)	13,4 (12,3-14,9) N=20 (3F / 17M)	13,9 (13,0-14,8) N=20 (10F / 10M)	14,6 (14,0-15,4) N=20 (10F / 10M)	15,0 (14,0-16,0) N=20 (10F / 10M)	14,7 (12,8-17,4) N=20 (17F / 3M)
TCA (sec)							
STA®-PTT Automate	38,7* (34,3-44,8) N=21 (10F / 11M)	36,3* (29,5-42,2) N=25 (13F / 12M)	39,3* (35,1-46,3) N=33 (3F / 30M)	37,7* (33,6-43,8) N=56 (26F / 30M)	37,3* (31,8-43,7) N=71 (27F / 44M)	39,5* (33,9-46,1) N=54 (12F / 42M)	33,2 (28,6-38,2) N=42
STA®-C.K. Prest®	N/A	N/A	34,4* (31,1-36,6) N=20 (3F / 17M)	32,3* (29,8-35,0) N=22 (11F / 11M)	32,9* (30,8-34,8) N=22 (12F / 10M)	34,1* (29,4-40,4) N=39 (8F / 31M)	29,1 (25,7-31,5) N=40
STA®-Cephascreen®	39,7* (34,9-47,4) N=10 (4F / 6M)	38,0 (31,2-44,0) N=10 (4F / 6M)	32,2 (29,1-35,5) N=28 (3F / 25M)	31,6 (28,6-35,8) N=30 (15F / 15M)	33,1 (29,8-35,3) N=31 (16F / 15M)	33,8 (28,0-37,9) N=31 (14F / 17M)	33,6 (26,3-40,3) N=26 (20F / 6M)
FIBRINOGENE (g/L)	2,80 (1,92-3,74) N=22 (10F / 12M)	3,30 (2,83-4,01) N=21 (10F / 11M)	2,42* (0,82-3,83) N=34 (7F / 27M)	2,82* (1,62-4,01) N=43 (23F / 20M)	3,04 (1,99-4,09) N=52 (22F / 30M)	3,15 (2,12-4,33) N=21 (7F / 14M)	3,1 (1,9-4,3) N=55 (47F / 8M)
FACTEURS DE LA COAGULATION (%)							
STA®- Déficient II	54* (41-69) N=23 (13F / 10M)	62* (50-73) N=22 (11F / 11M)	90* (62-103) N=22 (7F / 15M)	89* (70-109) N=67 (26F / 41M)	89* (67-110) N=64 (23F / 41M)	90* (61-107) N=23 (6F / 17M)	110 (78-138) N=44
STA®- Déficient V	81* (64-103) N=22 (13F / 9M)	122 (92-154) N=22 (11F / 11M)	113 (94-141) N=20 (6F / 14M)	97* (67-127) N=67 (26F / 41M)	99* (56-141) N=64 (23F / 41M)	89* (67-141) N=20 (5F / 15M)	118 (78-152) N=44
STA®- Déficient VII	70* (52-88) N=22 (12F / 10M)	86* (67-107) N=22 (11F / 11M)	128 (88-160) N=20 (6F / 14M)	111* (72-150) N=66 (25F / 41M)	113* (70-156) N=64 (23F / 41M)	118 (69-200) N=22 (6F / 16M)	129 (61-199) N=44
STA®- Déficient VIII	182 (105-329) N=20 (9F / 11M)	159 (83-274) N=25 (12F / 13M)	94* (54-145) N=21 (6F / 15M)	110* (36-185) N=45 (26F / 19M)	117* (52-182) N=52 (20F / 32M)	120* (59-200) N=24 (6F / 18M)	160 (52-290) N=44
STA®- Déficient IX	48* (35-56) N=24 (11F / 13M)	72* (44-97) N=23 (11F / 12M)	71* (43-121) N=21 (5F / 16M)	85* (44-127) N=44 (25F / 19M)	96* (48-145) N=51 (19F / 32M)	111* (64-216) N=25 (6F / 19M)	130 (59-254) N=44
STA®- Déficient X	55* (46-67) N=22 (7F / 10M)	60* (46-75) N=22 (11F / 11M)	95* (77-122) N=21 (6F / 15M)	98* (72-125) N=66 (25F / 41M)	97* (68-125) N=49 (20F / 29M)	91* (53-122) N=24 (7F / 17M)	124 (96-171) N=44
STA®- Déficient XI	30* (7-41) N=20 (10F / 10M)	57* (24-79) N=22 (11F / 11M)	89* (65-162) N=22 (6F / 16M)	113 (65-162) N=41 (24F / 17M)	113 (65-162) N=50 (18F / 32M)	111 (65-139) N=24 (5F / 19M)	112 (67-196) N=44
STA®- Déficient XII	58* (43-80) N=20 (9F / 11M)	53* (13-97) N=21 (11F / 10M)	79* (20-135) N=21 (7F / 14M)	85* (36-135) N=39 (20F / 19M)	81* (26-137) N=45 (17F / 28M)	75* (14-117) N=22 (7F / 15M)	115 (53-207) N=44
INHIBITEURS DE LA COAGULATION							
STA®-Stachrom® AT III (%)	76* (58-90) N=21 (9F / 12M)	74* (60-89) N=22 (10F / 12M)	109* (72-134) N=41 (8F / 33M)	116* (101-131) N=49 (26F / 23M)	114* (95-134) N=59 (25F / 34M)	111* (96-126) N=26 (8F / 18M)	96 (66-124) N=43
STA®-Staclot® Protein C (%)	36* (24-44) N=22 (9F / 13M)	44* (28-54) N=21 (10F / 11M)	71* (31-112) N=25 (5F / 20M)	96* (65-127) N=42 (21F / 21M)	100 (71-129) N=53 (21F / 32M)	94* (66-118) N=25 (8F / 17M)	104 (74-164) N=42
STA®-Stachrom® Protein C (%)	32* (24-40) N=20 (9F / 11M)	33* (24-51) N=22 (11F / 11M)	77* (28-124) N=24 (4F / 20M)	94* (50-134) N=39 (16F / 23M)	94* (64-125) N=50 (17F / 33M)	88* (59-112) N=20 (6F / 14M)	103 (54-166) N=44
STA®-Staclot® Protein S (%)	36* (28-47) N=22 (13F / 9M)	49* (33-67) N=24 (11F / 13M)	102* (29-162) N=41 (8F / 33M)	101* (67-136) N=49 (25F / 23M)	109* (64-154) N=59 (26F / 34M)	103* (65-140) N=27 (9F / 18M)	75 (54-103) N=44
STA®-Liatest® Free Protein S (%)	40* (37-42) N=10 (5F / 5M)	47* (40-57) N=11 (5F / 6M)	98 (80-116) N=20 (10F / 10M)	93 (63-120) N=20 (10F / 10M)	98 (83-123) N=20 (10F / 10M)	97 (76-127) N=20 (10F / 10M)	97 (74-120) N=20 (10F / 10M)
Asserchrom® Free TFPI (µg/mL)	N/A	N/A	7,13* (5,63-8,44) N=13 (0F / 13M)	6,75 (5,06-9,05) N=21 (11F / 10M)	6,69* (4,29-9,31) N=20 (9F / 11M)	7,66* (5,15-8,74) N=15 (6F / 9M)	10,70 (6,12-12,34) N=20
Asserchrom® Total TFPI (µg/mL)	N/A	N/A	77,49 (69,42-85,58) N=13 (0F / 13M)	76,33 (61,27-89,80) N=21 (11F / 10M)	73,99* (59,13-88,02) N=20 (9F / 11M)	74,09 (61,63-87,36) N=15 (6F / 9M)	87,49 (63,64-104,38) N=20
FIBRINE : FORMATION & DEGRADATION (µg/mL)							
STA®- Liatest® D-DI	1,47* (0,41-2,47) N=20 (10F / 10M)	1,34* (0,58-2,74) N=23 (12F / 11M)	0,22 (0,11-0,42) N=20 (7F / 13M)	0,25* (0,09-0,53) N=40 (19F / 21M)	0,26* (0,10-0,56) N=39 (12F / 27M)	0,27* (0,16-0,39) N=21 (6F / 15M)	0,18 (0,05-0,42) N=32 (19F / 13M)
STA®- Liatest® FM	N/A	N/A	5,78 (2,46-11,96) N=19 (9F / 10M)	3,87* (1,65-5,08) N=18 (9F / 9M)	3,64* (2,36-5,02) N=20 (10F / 10M)	3,18* (1,06-5,65) N=20 (10F / 10M)	10,24 (2,43-25,71) N=20 (17F / 3M)
TAFI (%)							
STA®- Stachrom® TAFI	30* (22-39) N=10 (5F / 5M)	30* (25-39) N=7 (3F / 4M)	68* (55-83) N=18 (3F / 15M)	77* (67-90) N=19 (10F / 9M)	77* (66-93) N=20 (10F / 10M)	86* (65-106) N=20 (10F / 10M)	110 (72-143) N=15 (13F / 2M)

Données extraites de: Monagle P. et al. Thromb Haemost 2006; 95: 362-372.
 Summerhayes R. et al. J of Thromb and Haemost. 2009; 7, Supp 2: P-WE-480.
 Summerhayes R. et al. J of Thromb and Haemost. 2007; 5, Supp 2: P-M-105.
 Summerhayes R. et al. J of Thromb and Haemost. 2007; 5, Supp 2: P-S-397.
 M = Homme F = Femme
 *Valeurs significativement différentes des valeurs Adultes (p<0,05).

Exemple 1: TCA

- Enfant de 3 semaines, naissance sans complications, absence de signes hémorragiques
- Bilan d'hémostase préopératif:
 - TCA: 43s (27,6-45,6s) → normal
 - PT: 11s (9,5-12,7s)
 - Fibrinogène: (136-300 mg/dL)

Important d'utiliser des valeurs de référence adapté à l'âge.

NB: rôle important du bilan préop' car ATCDS personnels peu informatifs

Éléments pré-analytiques



→ Perturbations biologiques

- Diminution du fibrinogène, élévation FV, raccourcissement TCA

Tableau 2. Prélèvement d'hémostase chez le nouveau-né.

Aiguille	23 gauge (> 25 gauge : risque élevé d'hémolyse)
Tube	Microtube (1mL système ouvert)
Site de prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> • Veineux ou artériel • Direct: goutte à goutte, tube ouvert (recommandé) • seringue (acceptable) • Cathéter central
Remplissage	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandé: ≥ 90 % • Acceptable: ≥ 80 %
Transport	Rapide (prévenir l'activation et la coagulation du prélèvement)
Hématocrite > 55 %	<ul style="list-style-type: none"> • Saisie d'un commentaire qui décrit les conséquences sur les résultats • Ajuster la concentration en citrate: à éviter (perte de l'intégrité du tube)

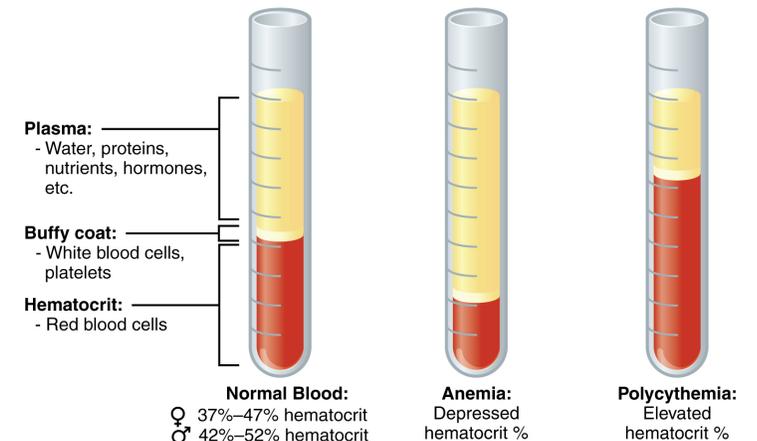
D'après les recommandations pré-analytiques en hémostase (GFHT, révision 2015)

Comme chez l'adulte

« Allongement des tests globaux (TCA et PTT)
Diminution taux des facteurs de coagulation »

HCT et hémostase

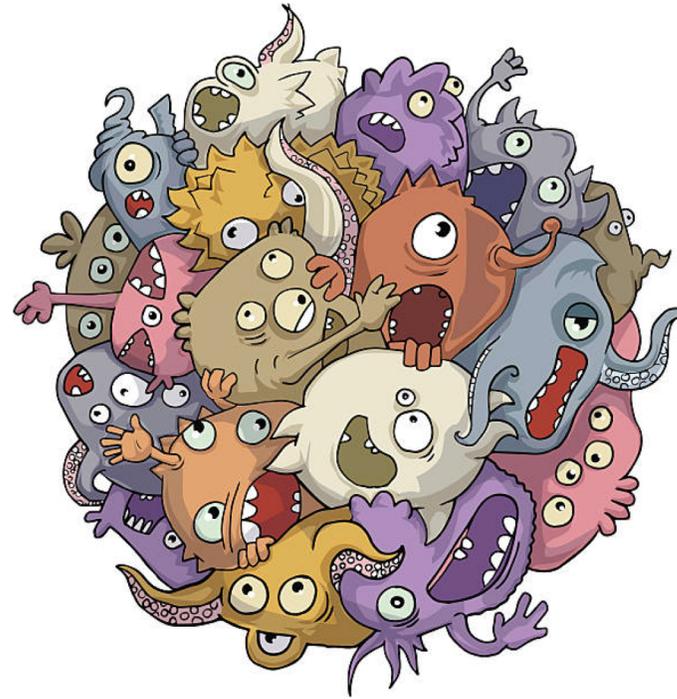
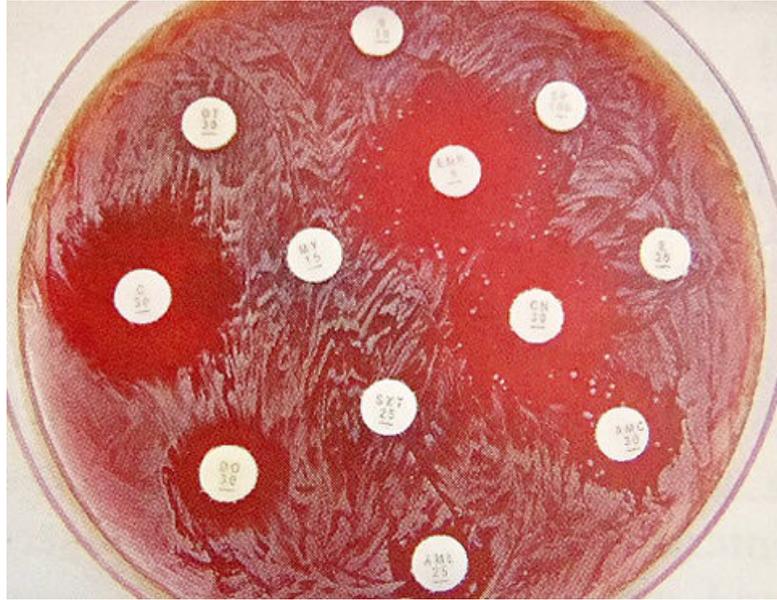
- En cas d'hématocrite élevée → trop peu de plasma par rapport au citrate ("Sous-remplissage")
- Trop de liaison entre le citrate et le calcium
- Trop peu de calcium disponible pour l'hémostase
- ==> temps de coagulation **faussement rallongés !**
- **INR : faussement allongé! (ici 4,4)**



Examens utiles en hémostase néonatale



- PTT moins informatif que dosage des facteurs voie exogènes
- Indication préopératoire → TCA avec réactifs sensibles aux déficits en facteurs
 - Ratio TCA NN : normal entre 1,3 et 1,5
 - Interprétation:
 - Informations utiles :
 - Âge corrigé (si prématurité)
 - Anamnèse: risque hémorragique (hémorragie cordon ombilical, existence bosse séro-sanguine ou ATCS hémorragiques familiaux)
- **Limite des tests globaux (PTT, TCA) :**
 - Syndrome hémorragique NN sans ATCDS familiaux :
 - Dosage **d'emblée** FII, FV, FVII, FIX, FXI (car dilués) (~~TCA, PTT~~) et fibrinogène
 - + Facteur XII: déficit rare mais peut se révéler en période NN
- Thrombophilie : rares (principal FR: KTVC) → bilan de thrombophilie à reporter (↔ déficits sévères)
 - ↔ Mutations facteur II et facteur V : pas de difficultés

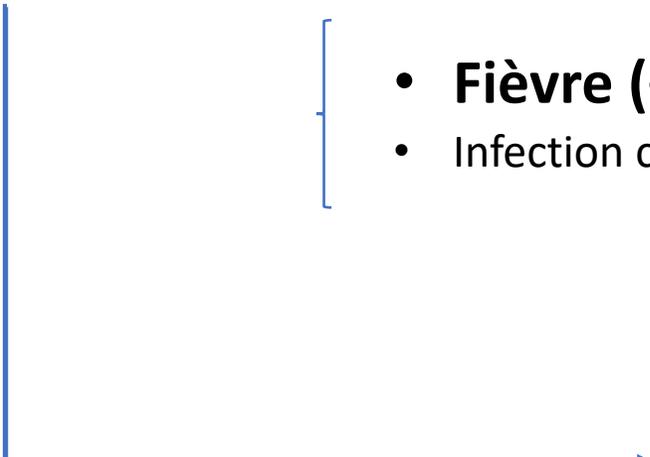


Quand les bactéries s'en mêlent

Microbiologie et pédiatrie

Le sang et les bactériémies... Nos attentes

Hémoculture : Culture de sang

- 
- **Fièvre (++) <3mois ou prolongée)**
 - Infection cathéter, bilan endocardite/infection profonde,...

- 1) Bactérie dans le sang ?**
- 2) Contamination ?**
- 3) Antibiogramme**



Pilier essentiel pour la prise en charge

Chasser l'ennemi... Comment l'identifier ?



- Petit
- « Pas beaucoup de sang »
- Prélèvement difficiles
- Parents

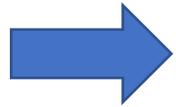
→ **Peu de matériel**

TABLE 1 Volumes Submitted for 1358 Blood Cultures According to Age Category

Age Group	Final Blood Volume, Median (Range), mL
<1 mo	0.68 (0.0–2.6)
1 to <36 mo	1.24 (0.0–16.6)
≥36 mo	2.49 (0.0–20.1)
All ages	1.75 (0.0–20.1)

→ **Commentaires ?
Et en pratique?**

Nous donner un maximum de probabilité d'identification



- Volume adéquat
- Matériel adéquat



- **Faux négatifs**
- **Mauvaise guidance thérapeutique**



Age Group	Before Intervention			After Intervention		
	Final Blood Volume, Median (Range), mL	Adequate Volume, n/N (%)	Adequate Submission, n/N (%)	Final Blood Volume, Median (Range), mL	Adequate Volume, n/N (%)	Adequate Submission, n/N (%)
<1 mo	0.68 (0.0–2.6)	62/95 (65.2)	43/62 (69.3)	0.85 (0.2–3.4) ^a	31/38 (81.6)	31/31 (100) ^b
1 to <36 mo	1.24 (0.0–16.6)	218/361 (60.4)	159/218 (72.9)	1.59 (0.1–11.6) ^b	80/108 (74.1) ^a	60/80 (75.0)
≥36 mo	2.49 (0.0–20.1)	211/611 (34.5)	176/211 (83.4)	4.27 (0.0–20.6) ^c	75/145 (51.7) ^b	58/75 (77.3)
All ages	1.75 (0.0–20.1)	491/1067 (46.0)	378/491 (77.0)	2.12 (0.2–20.6) ^b	186/291 (63.9) ^c	149/186 (80.1)
Total with adequate submission		378/1067 (35.4)			149/291 (51.2) ^c	

Hémocultures en néonatalogie et pédiatrie

- Densités des bactéries (100 – 1000 UFC /ml \Leftrightarrow **Adulte** (1-10 UFC /ml)



- Volume total sang : plus faible \rightarrow à adapter au poids de l'enfant

Poids	Flacon	Volume de sang	Nb de flacons
Enfant			
≤ 1 kg	BD BACTEC™ PEDS PLUS/F	0,5 à 2 mL	1 
1,1 à 2 kg		1,5 à 4,5 mL	1
2,1 à 12,7 kg	BD BACTEC™ Plus Aerobic/F ou Lytic/10 Anaerobic/F	3 à 6 mL	1 
12,8 à 36,3 kg		5 à 7 mL	2 x 2 
> 36,3 kg		8 à 10 mL	4-6 

Recommandations du nombre de flacons et leur remplissage (Remic 2018) :

- en cas de flacon aérobie sans flacon anaérobie, utiliser le flacon pédiatrique Biomérieux BacT/ALERT® PF Plus (capuchon jaune)
- en cas de flacon aérobie avec flacon anaérobie : idem adultes

Poids de l'enfant (kg)	Volumés de sang (ml)						Volume total cultivé (ml)	Volume total soustrait (%)
	Culture 1		Culture 2		Culture 3			
	Aérobie	Anaérobie	Aérobie	Anaérobie	Aérobie	Anaérobie		
≤ 1	0,5 à 2						0,5 à 2	1,5 à 3
1,1-2	1,5 à 4,5						1,5 à 4,5 ¹	1,7-3
2,1-3,9	3 à 6						3 à 6 ¹	1,8
4- 7,9	6						6 ¹	1 à 2
8-13,9	4 à 5		4 à 5				8 à 10	1 à 1,5
14-18,9	5	5 à 7	5 à 8	5 à 7			20 à 24	1,8 à 2,4
19-25,9	5	5	5	5	5	5	30	1,8 à 2,2
26-39,9	10	10	10	10			40	1,7 à 2,2
≥40	10	10	10	10	10	10	60	≤ 2,3

- **Pour un poids entre 2 et 4 kg**, le volume de sang optimal recommandé est de 3 à 6 mL : un volume de 4 mL paraît souhaitable = **1 graduation sur flacon pédiatrique Biomérieux BacT/ALERT® PF Plus (capuchon jaune)** (à défaut, prélever au minimum 1 mL, soit environ 20 gouttes)

Quelles sont les recommandations ?

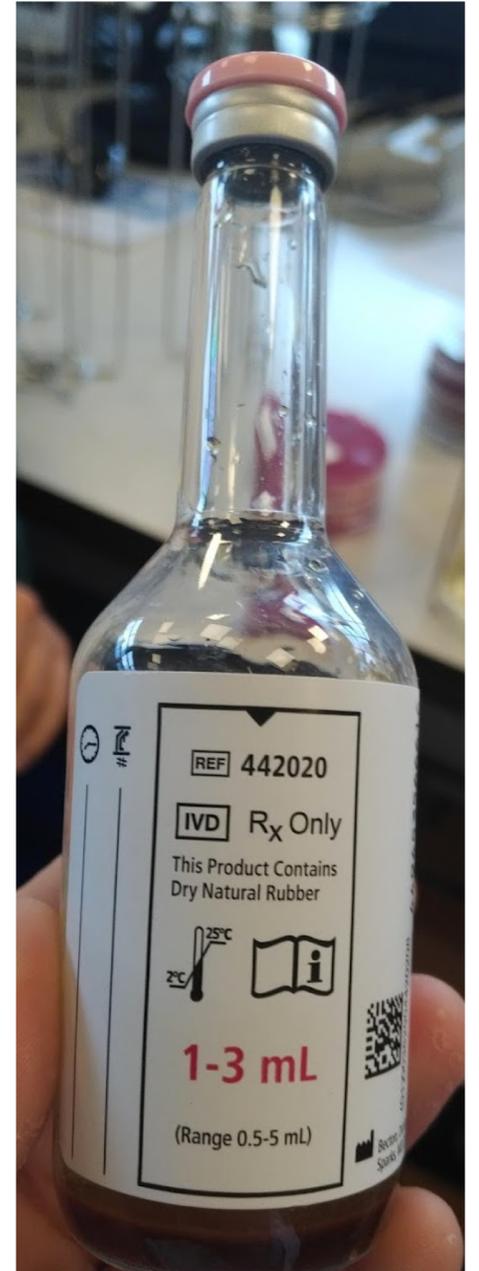
Poids ou âge	Nombre de ml	Type de flacon
< 1 kg	0,5 ml 1x	Pédiatrique
1 – 2.5 kg	1 ml 1x	Pédiatrique
2.5 – 4 kg	2 ml 1x	Pédiatrique
1 mois à 12 mois	3 ml 1x	Pédiatrique
1 an à 10 ans	3 ml 2x (paire)	1 paire pédiatrique
> 10 ans	10 ml 2x (paire)	1 paire adulte (aéro et anaérobie)

Aux cliniques universitaires Saint-Luc

MAIS...

- <2mois : 2/3 des hémocultures <10CFU/ml -> minimum 2-6mL
- >70% décès dans le sepsis sont associés à bactériémie « low-level »

Kellogg et al. 1997



Une aide au diagnostic... les hémocultures pairées

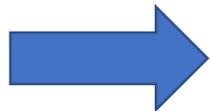
Cas clinique

Mathéo 8 mois

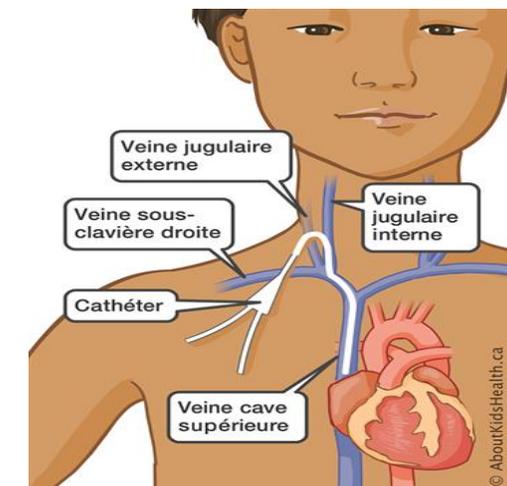
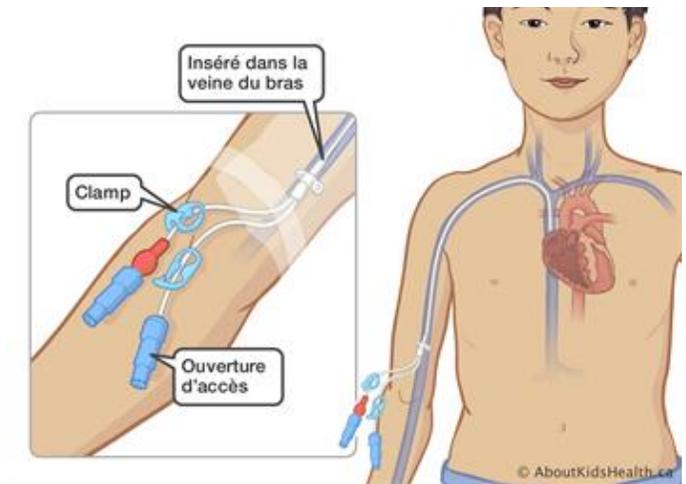
- Atrésie grêle proximale diagnostiquée prénatal avec iléostomie à la naissance
- TPN depuis la naissance (Broviak)
- Remise en anastomose J+2
- Apparition de pic fébriles J0

→ Hémocultures voie centrale + périphérique

Les 2 reviennent positives pour un *Enterococcus faecalis*



Faut-il retirer la voie centrale ?



Une question de timing...

- DTP : « *Differential time to positivity* »
 - **>120 minutes** entre sonnerie des hémocultures pairées
 - Périphérique > centrale = Pas d'infection VC
 - Centrale > périphérique = Infection VC

Gaur et al. 2003

Cathéter court-terme (<30 jours) : 81% sensibilité et 92% de spécificité

Cathéter long-terme (>30 jours) : 93% sensibilité et 75% de spécificité

Raad et al. 2004

- Utile dans le diagnostic pour les candidémies

Park et al. 2016



Utilisé en pratique mais....:

- Volume équivalent
- ++ chez personne ID
- ! Parfois à la sensibilité (only 61% with a specificity of 94%)
- Long terme

Gaur et al. 2005

Articles pédiatrie :

0.1097/01.tp.0000576228.411
89.57

<https://academic.oup.com/cid/article/53/7/697/422684>

Guidelines IDSA 2009 :

http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/idsa_cathinfect2009.pdf

in general, a blood culture drawn from a central line that grows >100 CFU/ml bacteria or has a colony count that is 3-to5-fold greater than a paired peripheral blood draw was indicative of a catheter-associated bloodstream infection

Que devient Mathéo ?

- Hémoculture :

- Périphérique : 16h32
- Centrale : 13h45



DTP > 120 minutes

Haute suspicion d'infection de la voie centrale.



**Retrait de la voie centrale et
antibiothérapie**



**Arrêt des pics fébriles et
amélioration clinique**

**Confirmation clinique
bactériémie = VC**



Les dosages chimiques et immunologiques

La période périnatale... une relation particulière

Cas clinique

Laura 1^{er} jour de vie

- Bonne adaptation néonatale
- Poids : 2950 gr, 50 cm
- 1 pic fébrile (38,1°C) mais BEG
- Bio de contrôle 12h

Clairance de Schwartz chez l'enfant (mL/min/1,73m²)

$$eDGF_{\text{schwarz}} = \frac{k \times \text{taille(cm)}}{\text{créatinine(mg/dL)} \times \text{créat P } (\mu\text{mol/l}) \times 0.0113}$$

$k=0,55$ pour les enfants de 1 à 12 ans
 $k=0,45$ pour nourrisson à terme < 1 an ; $k = 0,33$ pour un prématuré



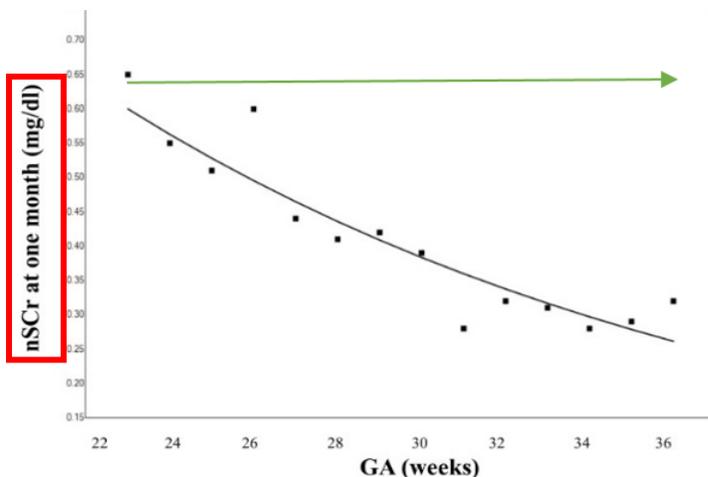
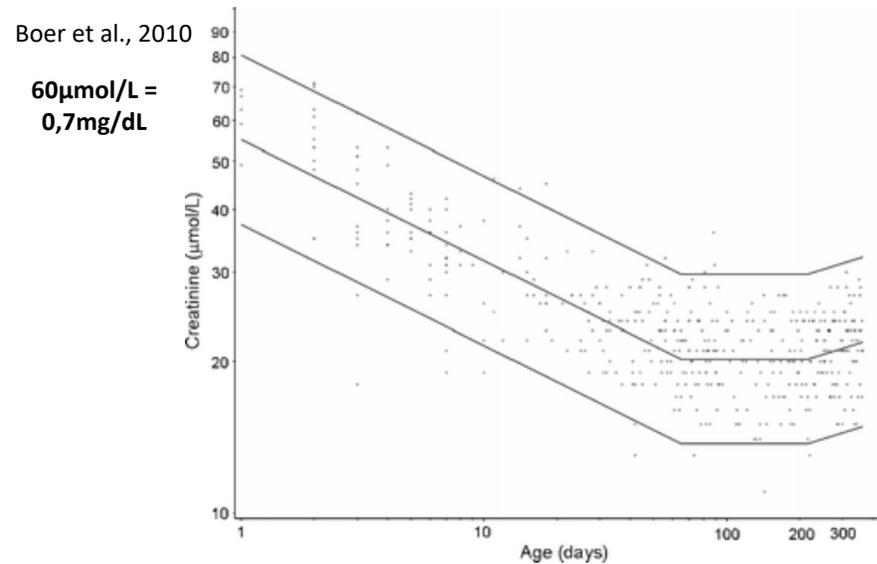
GFR = 20,45 mL/min/1m²73

Tout est normal sauf une créatinémie
1,1 mg/dL

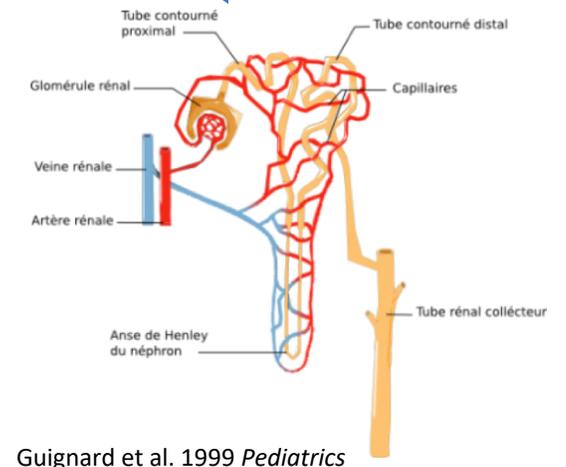


Faut-il s'inquiéter ?

Relation entre maman et bébé... au-delà du clamp du cordon



- Terme de l'enfant (Prématuré > à terme)
 - Influence même 1 mois après
- Facteur maternel et de l'enfant



➔ **Interprétation compliquée dans le 1^{er} mois de vie**

- **!!! Maturation rénale ~2ans**

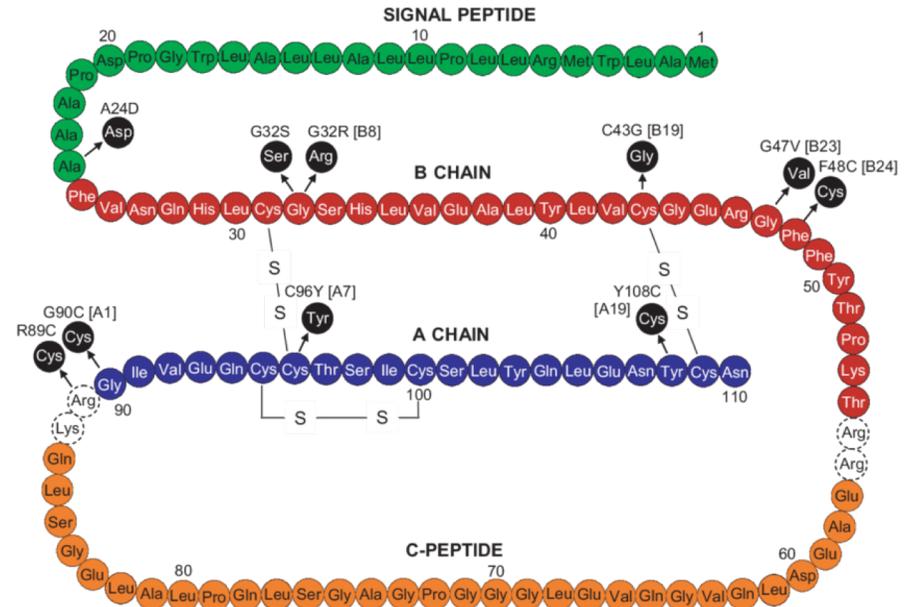
Une histoire d'hypoglycémie...

Cas clinique

Jennifer 8 semaines

- Léthargie, malaise, hypoglycémie (30 mg/dL) -> **Hospitalisation**
- Bilan poussé : endocrinien, métabolique,... -> **Normal**
- **3 nouveaux épisodes d'hypoglycémies pendant l'hospitalisation**
- Réponse au Glucagen -> Hyperinsulinisme

Que faire ? A quoi penser ?



Structure pré-insuline humaine



Dosage Insulinémie et C Peptide pendant une hypoglycémie

Un petit casse-tête ...

Sample Source	Glucose, mmol/L	C-Peptide, pmol/L	Insulin Roche ECL, μ U/mL
PT-A	2.9	33	26
PT-B	1.8	66	0.7
PT-C	2.5	165	2.3
PT-D	5.6	594	15.0
Reference range	3.6–6.1 ^a	297–1419 ^b	2.6–25.0 ^b

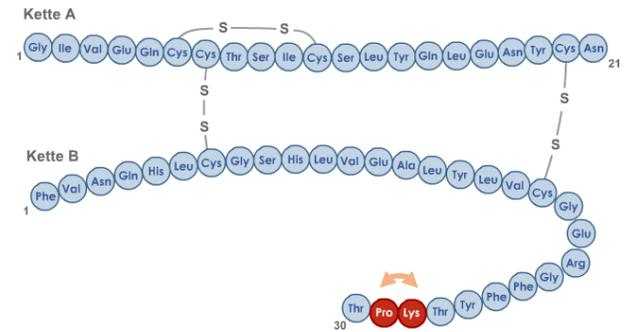
A-C : Hypoglycémie
D : Normoglycémie



A quoi penser ? Des idées?

La spécificité des kits, un élément à ne pas perdre de vue !

Sample Source	Glucose, mmol/L	C-Peptide, pmol/L	Insulin Assays			LC/MS/MS
			Roche ECL, μ U/mL	Siemens Immulite, μ U/mL	Linco RIA, μ U/mL	
PT-A	2.9	33	26	QNS	QNS	QNS
PT-B	1.8	66	0.7	7.4	35.0	Humalog
PT-C	2.5	165	2.3	40.0	60.0	QNS
PT-D	5.6	594	15.0	18.2	20.7	Human Insulin
T1DM + NovoLog	27.0	ND	2.5	9.4	27.9	Novolog
T1DM + NovoLog	8.4	ND	<0.5	<2.0	33.2	Novolog
T1DM + Humalog	18.3	ND	2.3	11.7	30.5	Humalog
Nondiabetic	4.8	ND	17.0	19.0	19.6	Human Insulin
Reference range	3.6–6.1 ^a	297–1419 ^b	2.6–25.0 ^b	2.0–28.4 ^c	5.0–15.0 ^d	—



Structure de l'Humalog®



Intoxication à l'insuline exogène

Conclusions

- Un enfant n'est pas un adulte en miniature
 - Propres normes → *normes adaptées à l'âge?*
 - Propres pathologies
- Interprétation correcte des résultats biologiques d'un NN et d'un enfant
 - → connaissance particularités développement
 - Adaptations à la vie extra-utérine
 - Processus de développement, croissance et maturation

Conclusions

- Interactions et communications entre biologiste et pédiatres sont essentielles
 - Pour le pédiatre
 - Volume de prélèvements nécessaires pour bilan (volume hémoculture/âge)
 - Conscience des limitations techniques des laboratoires (normes adaptées)
 - Expliciter les informations cliniques du prélèvement
 - Pour le biologiste
 - Mode volume adapté versus travail en dilutions
 - Protocoles particuliers transfusions
 - Valeurs de référence adaptées dans le LIS
 - ! Pour hémogramme
 - Eviter les « pièges morphologiques » liés à l'âge
 - Hémoculture: ! Volume suffisant et bactériémie < !
 - Spécificité des kits



Remerciements

- Noémie Despas (Pharmacienne biologiste CHR Haute Senne – Soignies)
- Marie-Astrid Vandievoet (Médecin biologiste Cliniques Universitaires Saint-Luc)
- Edith Sepulchre (Assistante médecin biologiste, CHR Citadelle)
- Les assistants et pédiatres ayant répondu au sondage

Bibliographie

- Particularités de l'hémostase du nouveau-né, Dominique Lasne, Marie-Françoise Hurtaud, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 508 • JANVIER 2019
- Hémogramme en pédiatrie : variations physiologiques, Elodie Lainea, Marc Boirie, Odile Fenneteau, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - NOVEMBRE 2009 - N°416 // 49
- How Reliable Is a Negative Blood Culture Result Volume of Blood Submitted for Culture in Routine Practice in a Children's Hospital Thomas G. Connell, MRCPI Mhisti Rele, MD, Donna Cowley, BAppScid, Jim P. Buttery, FRACP, Nigel Curtis, FRCPCH, PEDIATRICS Volume 119, Number 5, May 2007
- Detection of Surreptitious Administration of Analog Insulin to an 8-Week-Old Infant, Rebecca P. Green, MD, PhD, Abby S. Hollander, MD, Mario Thevis, PhD, Andreas Thomas, PhD, and Dennis J. Dietzen, PhD, PEDIATRICS Volume 125, Number 5, May 2010
- Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information B. Lamy, Clinical Microbiology and Infection 25 (2019) 268e271

