

LES VALEURS DE REFERENCE DES FACTEURS DE LA COAGULATION CHEZ LE NOUVEAU-NE A TERME : ETUDE A PROPOS DE 100 CAS

REFERENCE VALUES OF COAGULATION FACTORS IN TERM NEWBORNS : A STUDY ABOUT 100 CASES

I. BEN AMOR^{1,4,*}; S. CHORTANI^{1,4}; H. MENIF^{1,4}; K. CHAABÈNE^{2,4};
A. GARGOURI^{3,4} ET J. GARGOURI^{1,4}

1 : Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax -Tunisie.

2 : Service de Gynécologie obstétrique - CHU Hedi Chaker de Sfax -Tunisie.

3: Service de Néonatalogie- CHU Hedi Chaker de Sfax -Tunisie.

4 : Faculté de Médecine de Sfax – Université de Sfax -Tunisie.

*E-mail de l'auteur correspondant : ikrambenamor.hemato@gmail.com

Résumé

L'hémostase est un processus physiologique, dynamique et évolutif. Elle commence in utero et évolue tout au long de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte. Le but de notre étude a été de déterminer les intervalles de référence des taux des facteurs de coagulation chez une population de nouveau-nés à terme. Notre étude prospective, menée au CRTS de Sfax, a concerné 100 nouveau-nés sains, à terme, nés dans le centre de maternité du CHU Hédi Chaker de Sfax. Le dosage des facteurs de la coagulation a été fait par la méthode chromométrique. Les tests globaux de la coagulation ont été allongés par rapports aux valeurs adultes. Le taux moyen du fibrinogène a été de $2\pm 0,5$ g/l (1-3,8) proche des valeurs adultes. Les facteurs vitamine-k-dépendants ont été diminués avec des valeurs moyennes se situant entre 40 et 70 UI/dl. En raison du taux physiologiquement bas de certains facteurs de la coagulation, le diagnostic des déficits constitutionnels est parfois difficile chez le nouveau-né. Des études de l'évolution des taux des facteurs avec l'âge permettraient de mieux comprendre la physiopathologie de ces déficits.

Mots-clés : Hémostase ; Nouveau-né ; Facteurs de coagulation.

Abstract

Hemostasis is a dynamic process that starts in utero. The coagulation system evolves with age, as evidenced by marked physiological differences in the concentration of the majority of hemostatic proteins in early life compared with adulthood. The aim of our study was to determine the reference intervals of coagulation factors in a population of healthy term newborns. Our prospective study, carried out at the regional blood centre of Sfax, concerned 100 healthy newborns, at term, born in the maternity center of the Hedi Chaker hospital of Sfax.

The standard coagulation tests were prolonged. Levels of fibrinogen are similar to adult ranges ($2\pm 0,5$ g/L). The activity of vitamin K-dependent clotting factors is between 40% and 70% of the adult values. The neonatal coagulation system shows different levels of clotting factors compared with adults. The diagnosis of constitutional abnormalities is sometimes difficult in newborns. Studies of the evolution of factor levels with age would provide a better understanding of the pathophysiology of these deficits.

Key-words: Hemostasis; Neonates; Clot factors.

ملخص

الإرقاء هو عملية فسيولوجية وديناميكية وتطورية. يبدأ في الرحم ويتطور طوال الحياة داخل الرحم حتى الولادة. يستمر هذا التطور في فترة حديثي الولادة والطفولة قبل الوصول إلى نظام البالغين المكتمل. كان الهدف من دراستنا هو تحديد الفترات المرجعية لمستويات عوامل التخثر في مجموعة من الأطفال حديثي الولادة. تناولت دراستنا المرتقبة، التي أُجريت في المركز الجهوي لنقل الدم بصفاقس CRTS، 100 مولود سليم، مولودين عند الأوان، ولدوا في مركز الأمومة للمستشفى الجامعي الهادي شاكور في صفاقس. تم تقييم عوامل التخثر بطريقة الكرونومتر. تم تمديد اختبارات التخثر الكلية مقارنة بقيم البالغين. كان متوسط مستوى الفبرينوجين $2\pm 0,5$ غ / لتر (1-3,8) بالقرب من قيم البالغين. تم تقليل العوامل المعتمدة على فيتامين ك بقيم متوسط تتراوح بين 40 و 70 وحدة دولية / ديسيلتر. بسبب المستوى الفسيولوجي المنخفض لبعض عوامل التخثر، يصعب أحياناً تشخيص العيوب البنيوية عند الأطفال حديثي الولادة. يمكن لدراسات تطور مستويات عوامل التخثر مع تقدم العمر أن توفر فهماً أفضل للفيزيولوجيا المرضية لهذه النواقص.

الكلمات المفتاحية : الإرقاء ; حديثي الولادة ; عوامل التخثر.

INTRODUCTION

L'hémostase est un processus physiologique, dynamique et évolutif. Elle commence in utero et évolue tout au long de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte. Le Dr. Andrew a été le premier à introduire le terme « *developmentalhemostasis* », à la fin des années 80, pour décrire l'évolution physiologique du système hémostatique chez le nouveau-né. Il a démontré que la concentration de la majorité des protéines de la coagulation varient significativement avec l'âge chez les nouveau-nés à terme [1]. Une série de travaux menés après cette étude ont permis de mieux appréhender les particularités de l'hémostase néonatale et ont établi des valeurs de référence maintenant utilisées dans la plupart des laboratoires [2]. En fait, l'interprétation correcte d'un bilan de l'hémostase d'un nouveau-né impose de connaître les valeurs de référence spécifiques à cette période de la vie. Chaque laboratoire doit être en mesure de déterminer ses propres valeurs de référence en fonction du système de mesure utilisé (analyseur, réactif) [3-7].

Nous nous sommes proposé de déterminer les valeurs de référence des facteurs de la coagulation chez une population de nouveau-nés à terme et en bonne santé de la région de Sfax, afin de ressortir les particularités de l'hémostase à cet âge de la vie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude prospective, menée au Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, a concerné 100 nouveau-nés sains, à terme, nés dans le centre de maternité du CHU Hédi Chaker de Sfax.

Les critères d'inclusion : Nouveau-nés quel que soit le sexe, issus d'une grossesse unique, accouchement par voie basse sans forceps, liquide amniotique clair, âge gestationnel entre 37 et 42SA, score d'Apgar >8, hématicrite <55%

Critères d'exclusion : Tout nouveau-né ayant présenté une souffrance fœtale aiguë et/ou chronique, une fièvre, un ictère, une détresse respiratoire aiguë ou toute autre complication pré, per ou post-natale. Tout nouveau-né dont la mère a présenté: une maladie hémorragique ou thrombotique dans ses antécédents, une métrorragie, une rupture prématurée des membranes, une fièvre, une hémorragie de la délivrance ou toute autre complication.

Afin de comparer les valeurs néonatales et celles de l'adulte, nous avons étudié en parallèle un groupe de témoins adultes sains comportant 20 donneurs de sang (10 de sexe masculin et 10 de sexe féminin) ayant un âge moyen de 34,4 ans et des extrêmes de 19 à 52 ans.

Pour chaque nouveau-né, on a relevé : l'âge gestationnel, le sexe, le score d'Apgar, le poids, la gestité et la parité de la mère. Le prélèvement sanguin a été réalisé à la naissance à partir du sang du cordon (coté placentaire) sur un tube EDTA et 2 tubes contenant le citrate trisodique à 3,2% (tamponné) en respectant le rapport de 1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang.

Chez les témoins, nous avons effectué un prélèvement de sang veineux périphérique sur deux tubes citratés (3,2%) tamponnés (rapport anticoagulant/sang = 1/9)

L'exploration de l'hémostase a été réalisée par des tests chronométriques au moyen du semi-automate ST-Art4 (DIAGNOSTICA STAGO). Les tests réalisés étaient : temps de Quick (TQ), taux de prothrombine (TP) (NEOPLASTINE CI PLUS®, Diagnosticastago), temps de céphaline avec activateur (TCA) (C.K.PREST®, Diagnosticastago), dosage du fibrinogène (FIBRI.PREST AUTOMATE®, Diagnosticastago), dosage des activités des facteurs de coagulation : IIc, Vc, VIIc, VIIIc, IXc, Xc, XIc et XIIc, (DEFICIENT II, DEFICIENT V, DEFICIENT VII, DEFICIENT VIII, DEFICIENT IX, DEFICIENT X, DEFICIENT XI, DEFICIENT XII, STA®-Owren-Koller (diagnosticastago).

L'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand (VW: RCo) a été déterminée par la technique semi-quantitative d'agglutination des plaquettes au moyen du réactif Von Willebrand (Dade Behring). De plus, nous avons déterminé le groupe sanguin ABO par la technique d'hémagglutination sur plaque d'opaline et l'hématocrite (automate Coulter ACT10 (Beckman Coulter).

Chaque échantillon a été testé en triple selon les recommandations du fabricant. Les résultats présentés correspondent à la moyenne des temps mesurés (ET, moyenne ou médiane).

Analyse statistique : Pour chaque paramètre mesuré, nous avons calculé la moyenne, l'écart-type et les extrêmes. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test *t* de Student pour échantillon indépendant. L'étude des corrélations entre 2 variables quantitatives a été effectuée par le

coefficient de corrélation « r » de Pearson. Le seuil de signification a été fixé à 5%.

RÉSULTATS

Au total, 100 nouveau-nés ont été inclus dans notre étude, dont 52 % ont été de sexe masculin. Les caractéristiques des nouveau-nés sont résumées dans le tableau N°I. Les résultats des TQ, TP et TCA sont représentés dans les tableaux N°II et III. Les résultats des nouveau-nés ont été étudiés selon le sexe, le GS ABO ainsi que la gestité et la parité de la mère.

Nous n'avons pas observé de corrélation significative entre l'âge gestationnel et, respectivement, le TQ ($r=-0,024$ $p=0,08$), le TP ($r=0,066$ $p=0,51$) et le TCA ($r=-0,082$ $p=0,41$). De même, aucune corrélation significative n'a été notée entre le poids natal et, respectivement, le TQ ($r=-0,026$ $p=0,79$), le TP ($r=0,028$ $p=0,78$) et le TCA ($r=-0,072$ $p=0,47$).

Les résultats du dosage des facteurs de coagulation chez les témoins adultes et les nouveau-nés sont représentés dans les tableaux N°IV et V.

Les résultats des nouveau-nés ont été étudiés selon le sexe, le GS ABO et la gestité et la parité de la mère. Nous n'avons pas observé de différence significative des taux des facteurs de coagulation entre les deux sexes, à l'exception du FVII c qui a été significativement plus élevé dans le sexe féminin ($p=0,037$).

De même, aucune différence significative des taux des facteurs de coagulation selon le GS ABO des nouveau-nés n'a été retrouvée. Par ailleurs, l'étude en fonction de la gestité et la parité de la mère a révélé des taux de FVIIIc significativement plus élevés chez les nouveau-nés de mères primigestes et primipares par rapport à ceux de mères de gestité et de parité ≥ 2 . Pour les autres facteurs, aucune différence significative n'a été notée en fonction de la gestité et la parité de la mère.

La recherche de corrélation entre l'âge gestationnel et les taux des différents facteurs étudiés a montré une corrélation significative et positive pour le facteur IIc ($r=0,21$ $p=0,031$). Cette corrélation n'a pas été observée pour les autres facteurs. L'étude de corrélation entre le poids natal et les facteurs de coagulation n'a pas montré de résultats significatifs.

Les résultats de la mesure du taux de VW: RCo sont résumés dans les tableaux N°VI et VII. Nous n'avons pas observé de différence significative entre le taux de VW: RCo en fonction du sexe, GS ABO des nouveau-nés, la gestité et la parité de la mère. Nous n'avons pas observé de corrélation entre le taux de VW: RCo et, respectivement, l'âge gestationnel et le poids natal.

Tableau N°I : Caractéristiques des nouveau-nés.

		Sexe masculin N=52	Sexe féminin N=48	TOTAL N=100
Age gestationnel (SA)	M (ET)	39,7+/-1,1	39,8+/-1,1	39,7+/-1,1
	Ext	37,1-42	37,1-41,5	37,1-42
Poids (gr)	M+/- Et Ext	3461,9+/-408,6 2700-4800	3247,7+/-422,8 2300-4200	3359,1+/-427,1 2300-4800
GS ABO	O	28	26	54
	A	15	12	27
	B	8	9	17
	AB	1	1	2

M : moyenne ; Et : écart type ; Ext : extrêmes ; SA : semaine d'aménorrhée

LES VALEURS DE REFERENCE DES FACTEURS DE LA COAGULATION CHEZ LE NOUVEAU-NE A TERME

Tableau N°II: Résultats des tests globaux de la coagulation chez les témoins et les nouveau-nés selon le sexe et le GS ABO.

Témoins*			Nouveau-nés						
			Total	Sexe		GS ABO			
			N=100	Masculin	Féminin	O	A	B	AB
TQ (sec)	M+/-ET	12,25	14,1+/-1,1	14,3+/-1,1	13,9+/-1,1	14,1+/-1,1	14,2+/-1,1	13,9+/-0,9	14,4+/-0,9
	EXT	11,5-15	11,9-17,3	11,9-16,8	12,3-17,3	11,9-17,3	12,6-16,8	12,8-16,4	13,8-15,1
	p	-	-	NS		NS			
TP (%)	M+/-ET	100	82,2+/-12,2	80,6+/-11,9	83,9+/-12,5	82,2+/-12,7	81,1+/-13,1	83,9+/-10,5	81,5+/-6,3
	EXT	74-100	53,2-100	55,6-100	53,2-100	53,2-100	55,6-100	64,2-100	77-86
	p	-	-	NS		NS			
TCA (sec)	M+/-ET	31	36,5+/-5	37,5+/-4,8	35,5+/-5,1	36,9+/-4,7	36,3+/-5,3	35,6+/-5,9	39,2+/-1,2
	EXT	28-32	23,2-47,2	30,1-47,2	23,2-45,5	24,1-45,9	27,5-47,2	23,2-47,1	38,3-40,1
	p	-	-	NS		NS			

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif ; * témoin adulte

Tableau N°III : Résultats des tests globaux de la coagulation chez les nouveau-nés selon la gestité et la parité de leurs mères.

		Gestité de la mère			Parité de la mère		
		1	2	>=3	1	2	>=3
TQ (sec)	M+/-ET	14,3+/-1,2	14,1+/-0,9	13,9+/-0,9	14,3+/-1,2	13,9+/-0,9	14+/-1
	EXT	12,3-17,3	11,9-16,3	12,1-16,8	12,3-17,3	11,9-16,3	12,1-16,8
	p	NS			NS		
TP (%)	M+/-ET	80,8+/-13,8	82,6+/-10,5	83,6+/-11,5	80,8+/-13,4	84,1+/-10,9	82,8+/-11,3
	EXT	53,2-100	64,1-100	60,8-100	53,2-100	64,7-100	60,8-100
	p	NS			NS		
INR	M+/-ET	1,15+/-0,17	1,11+/-0,09	1,10+/-0,10	1,14+/-0,16	1,10+/-0,09	1,11+/-0,10
	EXT	0,88-1,61	0,04-1,31	0,93-1,3	0,88-1,61	0,94-1,29	0,93-1,30
	p	NS			NS		
TCA (sec)	M+/-ET	36,4+/-5,4	36,6+/-4,8	36,7+/-4,8	36,4+/-5,2	36,9+/-5,1	36,4+/-4,7
	EXT	23,2-47,2	27-47,1	29,6-45,9	23,2-47,2	27-47,1	29,6-45,9
	p	NS			NS		

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif

Tableau N°IV : Résultats du dosage des facteurs de coagulation chez les témoins et les nouveau-nés selon le sexe et le GS ABO

Témoin*			Nouveau-né						
			Total	Sexe		GS ABO du nouveau-né			
			N=100	Masculin	Féminin	O	A	B	AB
Fibrinogène (g/l)	M+/-ET	3,4	2+/-0,5	2+/-0,5	2,1+/-0,5	2+/-0,5	2+/-0,5	2,2+/-0,5	2,2+/-0,2
	EXT	2,1-6,2	1-3,8	1-3,8	1,1-3,6	1,1-3,1	1-3,8	1-3,6	2-2,4
	p	-	-	NS		NS			
IIc (UI/dl)	M+/-ET	104,1	54,1+/-10,6	53,1+/-10,2	55,1+/-11	54+/-11,3	53,9+/-9,2	53,6+/-9,3	62,2+/-26,3
	EXT	94-160	33,5-86,1	33,5-80,8	35,3-86,1	33,5-86,1	37,8-77,2	39,3-71,8	43,6-80,8
	p	-	-	NS		NS			
Vc (UI/dl)	M+/-ET	105,1	122,8+/-31,2	120,2+/-26,7	125,5+/-35,6	119,6+/-32,6	127,7+/-30,3	120,1+/-27,1	162,8+/-19,2
	EXT	84,1-140	72-246,2	72-187,1	72,6-246,2	71-246,2	73,1-187,7	82,8-177,9	149,2-176,4
	p	-	-	NS		NS			
VIIc (UI/dl)	M+/-ET	108,5	72,2+/-20,1	66,9+/-16,4	77,9+/-22,3	72,7+/-19,8	76,1+/-22,1	67,9+/-15,4	40,9+/-11
	EXT	68-130	33,1-138,4	42,8-114,6	33,1-138,4	42,8-119,5	43,5-138,4	43,1-106,6	33,1-48,7
	p	-	-	0,037		NS			
VIIIc (UI/dl)	M+/-ET	362	221,9+/-68,1	213,5+/-58,5	231+/-76,7	221,5+/-65	215,4+/-62,9	226,3+/-86,5	282+/-66,7
	EXT	105-430	81,4-467,2	82,7-369,9	81,4-467,2	81,4-369,9	124,4-334,8	82,7-467,2	234,8-329,2
	p	-	-	0,054		NS			
IXc (UI/dl)	M+/-ET	98,8	48,1+/-10,6	45,6+/-9,2	50,8+/-11,3	47,7+/-12,2	48,9+/-9,2	48,9+/-7,5	42,6+/-4,2
	EXT	70-142	23,1-85,7	23,1-71,3	35,7-85,7	23,1-85,7	25,3-71,3	36,7-67	39,6-45,6
	p	-	-	NS		NS			

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif ; * témoin adulte

Tableau N°V : Résultats du dosage des facteurs de coagulation chez les nouveau-nés selon la gestité et la parité de la mère

		Gestité de la mère			Parité de la mère		
		1	2	≥3	1	2	≥3
Fibrinogène (g/l)	M+/-ET	2+/-0,5	2,1+/-0,6	2,1+/-0,4	1,9+/-0,4	2,2+/-0,5	2,1+/-0,4
	EXT	1-3,6	1-3,8	1,2-2,9	1-3,6	1-3,8	1,2-2,9
	p	NS			NS		
IIc (UI/dl)	M+/-ET	50,7+/-11,3	55,1+/-11,4	53,3+/-9	53,8+/-10,8	54,2+/-12	54,5+/-9,1
	EXT	35,3-86,1	33,5-81,3	38-79,9	35,3-86,1	33,5-81,3	38-79,9
	p	NS			NS		
Vc (UI/dl)	M+/-ET	123,9+/-30	126,1+/-31,6	118,1+/-33,2	121,9+/-29,5	126,8+/-34,3	120,3+/-32,2
	EXT	72-187,7	82,8-206,8	73,1-246,2	72-187,7	73,1-206,8	84,9-246,2
	p	NS			NS		
VIIc (UI/dl)	M+/-ET	69,6+/-20	70+/-19,1	77,8+/-20,7	69,8+/-19,4	70,2+/-19,1	78,6+/-21,8
	EXT	33,1-116,4	43,1-110,7	42,8-138,4	33,1-116,4	43,1-110,7	42,8-138,4
	p	NS			NS		
VIIIc (UI/dl)	M+/-ET	245,6+/-61,3	211,2+/-73,9	197,5+/-62,8	243,1+/-63,1	206,6+/-69,6	197,9+/-65,8
	EXT	92,7-369,9	81,4-467,2	82,7-354,2	92,7-369,9	81,4-467,2	82,7-354,2
	p	0,007			0,009		
IXc (UI/dl)	M+/-ET	50,8+/-11,6	64,1+/-7,9	46,1+/-10,6	50,3+/-11,3	45,2+/-8,6	47+/-10,5
	EXT	25,3-85,7	35,1-62,6	23,1-72,2	25,3-85,7	29,5-62,6	23,1-72,2
	p	NS			NS		
Xc	M+/-ET	49,7+/-11,7	48,9+/-9,6	54,1+/-14,7	49+/-11,5	48,7+/-9,7	55+/-15,3
	EXT	21,8-72,4	30,8-67,4	31,2-101,1	21,8-72,4	30,8-67,4	31,2-101,1

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif

Tableau N°VI : Résultats de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand chez les témoins et chez les nouveau-nés selon le sexe et le GS ABO

				Nouveau-né						
				Total N=100	Sexe		GS ABO du nouveau-né			
					Masculin	Féminin	O	A	B	AB
VW : RCo (%)	M+/-ET	96	84,8+/-21,1	83,6+/-20,1	86,1+/-22,2	84+/-20,6	87,2+/-24,5	86,3+/-17,1	62+/-2	
	EXT	64-128	60-128	60-128	60-120	60-120	60-128	60-120	60-64	
	p	-	-	NS		NS				

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif ; * témoin adulte

Tableau N°VII : Résultats de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand chez les nouveau-nés selon la gestité et la parité de la mère

		Gestité de la mère			Parité de la mère		
		1	2	≥3	1	2	≥3
VW : RCo (%)	M+/-ET	87,7-20,1	82,9+/-21,8	82,4+/-22	88,4+/-21,1	82+/-21,6	81+/-20,4
	EXT	60-120	60-128	60-120	60-128	60-120	60-120
	p	NS			NS		

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif

DISCUSSION

Selon nos résultats, les taux des facteurs de coagulation chez le nouveau-né sain à terme sont variables selon les facteurs. Dans la majorité des cas, les taux ont été faibles par rapport à ceux de l'adulte. Ces concentrations sanguines néonatales témoignent d'une synthèse fœtale puisque les facteurs de coagulation maternels, de poids moléculaires élevés, ne passent pas la barrière placentaire [5, 8-10]. En effet, une étude menée en 1992 ayant concerné 53 mères et leurs bébés a montré une différence significative entre les facteurs de coagulation maternels et ceux du sang du cordon [11]. La synthèse fœtale des facteurs de coagulation débute précocement durant la vie fœtale. Les ARNm codant pour des protéines endothéliales incluant le FVW, la thrombomoduline et le facteur tissulaire peuvent être détectés à partir de la 4^e semaine post-conception. De même, la synthèse hépatique des facteurs de coagulation commence à partir de la 5^e semaine post-conception et les activités de la coagulation et de la fibrinolyse ont été détectées dans le plasma fœtal à partir de la 10^e semaine de gestation [12]. Au cours de la maturation fœtale, le système de coagulation évolue et mûrit très progressivement et la naissance ne provoque pas de changement brutal des taux plasmatiques des facteurs de coagulation qui persistent faibles jusqu'au début du travail à terme [13]. Certaines protéines, comme le FVW, le FVIII et le fibrinogène, se rapprochent ou atteignent les intervalles de référence adultes au milieu de la grossesse. D'autres, comme le FVII, FV et FXIII, ont un développement progressif durant la grossesse.

Dans la littérature, la concentration de la majorité des facteurs de coagulation chez le nouveau-né sain à terme, a été estimée entre 30 à 50% par rapport à celle de l'adulte avec un large intervalle de référence, sauf en ce qui concerne les FV, FVIII, FVW et le fibrinogène dont les concentrations sont identiques, voire supérieures, à celles de l'adulte. La résultante de ces particularités consiste en un allongement des tests globaux de la coagulation essentiellement chez le prématuré, puisqu'il y a une forte corrélation entre les taux des facteurs de coagulation et l'âge gestationnel [14, 15].

Le TCA est physiologiquement allongé à la naissance puis il diminue progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte au 3^{ème} mois de vie pour les nouveau-nés à terme. Il persiste allongé chez le prématuré durant la période postnatale

[1, 16-22]. Dans une étude portant sur 141 prématurés candidats à une intervention chirurgicale, le TCA mesuré en préopératoire a été allongé pour plus de 60 % d'entre eux. Pourtant, aucun saignement anormal ou complication de l'abord péri médullaire n'a été constaté [23]. Dans notre étude, le TCA moyen des nouveau-nés a été plus élevé que celui des témoins adultes (36,5 sec vs 31 sec, ratio : 1,17) avec des valeurs allant de 23 sec à 47,2 sec.

Par ailleurs, la revue de la littérature fait état de résultats variables du TCA en fonction du réactif utilisé. Dans les études anciennes, les valeurs du TCA rapportées ont été tellement allongées que l'utilisation de ce test chez le nouveau-né était très discutée. La modification de la composition des réactifs, avec notamment l'utilisation de nouveaux activateurs de la coagulation, a changé le profil permettant d'avoir une idée sur les intervalles des valeurs normales à cette tranche d'âge et d'utiliser ce test comme un test de dépistage [1].

L'influence du type du réactif sur les valeurs du TCA a été bien illustrée par Monagle et al. qui ont mesuré le TCA chez 21 nouveau-nés (11 de sexe masculin et 10 de sexe féminin) au moyen de 4 réactifs commercialisés. Les auteurs ont rapporté des valeurs variables en fonction des réactifs [6]. Ces résultats mettent l'accent sur la nécessité pour chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence afin de comparer les résultats du TCA avec des valeurs de référence établies avec le même réactif et d'éviter les fausses interprétations diagnostiques.

En ce qui concerne le TQ, il se raccourcit durant les premiers jours de vie pour atteindre des valeurs proches de celles de l'adulte au 4^{ème} jour de vie [1, 16, 17]. En comparaison par rapport au TQ de l'adulte, certains auteurs ont rapporté des TQ significativement plus allongés chez le nouveau-né à terme que chez l'adulte [16, 17, 19, 24, 25]. D'autres auteurs ont noté un léger allongement du TQ [18] alors que d'autres ont rapporté des valeurs moyennes proches de celles de l'adulte [1, 21, 26], ce qui rejoint les résultats de notre étude. Les variations du TQ observées chez les nouveau-nés, ayant des taux physiologiquement bas des facteurs vitamine-k-dépendants, rejoint les variations importantes des résultats du TQ ou du TP observées d'un laboratoire à un autre et d'un réactif à l'autre pour les patients traités par anti-vitamines K [27-28]. Ceci reflète l'hétérogénéité des réactifs utilisés (thromboplastine tissulaire) en terme de leur sensibilité aux concentrations plasmatiques basses des facteurs vitamine-k-dépendants.

[7,8,10]. Certains auteurs recommandent de ne pas prescrire le TQ au cours du 1^{er} mois de vie, mais plutôt de doser les facteurs de la voie extrinsèque de la coagulation (FVII, FX, FV, FII et le fibrinogène). En effet, il n'existe pas de corrélation entre le TQ et ces facteurs puisqu'il n'est pas rare d'avoir un TQ normal avec des taux de facteurs inférieurs à 50 % [26, 29].

Une étude prospective ayant concerné 18 nouveau-nés issus d'accouchements par voie basse et 23 nouveau-nés par césarienne, a montré des taux de fibrinogène plus élevés dans les accouchements par voie basse et a conclu que le stress associé à l'accouchement peut contribuer à la maturation du système de coagulation du bébé [30]. Dans notre étude, les accouchements par césarienne ont été exclus et la méthode de dosage du fibrinogène a été celle de von Clauss. Le taux moyen du fibrinogène des nouveau-nés (2 g/L, extrêmes : 1-3,8) a été plus bas que celui des témoins adultes (3,4 g/L, extrêmes : 2,1-6,2 g/L).

En ce qui concerne les facteurs vitamine-k-dépendants à la naissance, les taux rapportés dans la littérature ont été diminués à un niveau comparable à un INR de 2 à 3, et n'ont représenté qu'environ 50% de ceux de l'adulte [1, 8,9,16,17, 19, 20,24,25,31]. Deux causes peuvent expliquer ces faibles taux : le déficit en vitamine K et l'immaturité hépatique [32-33]. A la naissance, le taux sérique de vitamine K1 est très bas par rapport à l'adulte, souvent inférieur à 0,02 ng/mL, avec de faibles réserves. Dans notre étude, les valeurs des facteurs vitamine-k-dépendants ont été très proches de celles publiées dans les études utilisant la méthode chromométriques. En ce qui concerne l'évolution post-natale des taux des facteurs vitamine- k-dépendants, leurs cinétiques de maturation sont très hétérogènes. En fait, le FVII augmente rapidement près des valeurs de l'adulte à J5 de vie contribuant ainsi au raccourcissement du TQ. Les FII et FX ont une cinétique plus lente et rejoignent les valeurs adultes vers le sixième mois de vie [1, 21]. En revanche, l'immaturité hépatique est souvent responsable d'un défaut de synthèse du FIX, liée à une expression plus lente du gène. Les valeurs adultes sont atteintes entre 6 et 12 mois de vie [35].

Chez le fœtus, les concentrations plasmatiques du FVW sont similaires, dès la 20^e semaine de gestation, à celle de l'adulte, mais à la naissance, elles sont souvent plus élevées. [36] De plus, chez le nouveau-né, l'aptitude du FVW à lier le collagène est plus importante, grâce aux multimères de haut poids moléculaires plus

abondants, pouvant contribuer à une hémostasie primaire plus efficace, voire même plus accélérée, et expliquer le temps d'occlusion plus court à ce stade de la vie [32]. Par ailleurs, il a été démontré que le stress associé à la délivrance pourrait augmenter d'avantage le taux plasmatique du FVW, comme cela a été suggéré par Johnson et al. qui ont rapporté des niveaux significativement plus hauts du FVW chez des nouveau-nés après accouchement par voie vaginale qu'après accouchement par césarienne.

Compte tenu de l'augmentation du taux du FVW à la naissance, et de la présence en quantité majorée des multimères de haut poids moléculaire chez le nouveau-né, les formes modérées de la maladie de von Willebrand de type 1 (déficit quantitatif) et de type 2 (déficit qualitatif) sont rarement symptomatiques en période périnatale et le diagnostic n'est en pratique possible qu'après l'âge de 3 à 6 mois. Par contre, les formes sévères de type 1 ou de type 3, peuvent être diagnostiquées à cet âge de la vie.

Le FXIII n'a pas été dosé dans notre étude et ce en raison du coût élevé du réactif sachant qu'un coffret ne permet de doser qu'un seul échantillon. Le taux de FXIII, stable entre la 19^{ème} et la 28^{ème} SA (environ 30 %), augmente au cours des dix dernières SA avec, à la naissance, des valeurs très proches de celles de l'adulte [9,10, 32].

L'hémostasie chez le nouveau-né à terme, bien que différente de celle de l'adulte, reste équilibrée sans saignement ni thrombose [37-40]. Néanmoins, cet équilibre est instable et le nouveau-né est exposé à des pathologies acquises et constitutionnelles de l'hémostasie parfois sévères, dont le diagnostic précoce est essentiel pour garantir un traitement efficace. En pratique courante, si le diagnostic des déficits homozygotes et sévères est réalisable en période néonatale, celui des déficits hétérozygotes modérés pose plus de problème d'interprétation du fait d'un chevauchement des limites inférieures des valeurs normales avec les taux des déficits modérés (FVII, FI, FIX, FX, FXI) [29]. Il faudra donc renouveler les dosages au-delà de 6 mois et/ou s'aider d'une enquête familiale.

Cependant, en dehors des exceptionnels cas d'afibrinogénémie constitutionnelle ou de déficit sévère en FXIII qui se manifestent par un saignement à la chute du cordon ombilical, les anomalies même sévères entraînent rarement des hémorragies spontanées en période néonatale, même si cette notion reste discutée pour les nouveau-nés porteurs d'hémophilies A ou B sévères.

A notre connaissance, notre étude est la première à avoir rapporté les valeurs de référence des facteurs de la coagulation chez le nouveau-né tenant compte des réactifs et de l'automate utilisés dans notre laboratoire. Toutefois, il ne nous a pas été possible, pour des problèmes de prélèvement et d'adhésion des mères, d'effectuer d'autres prélèvements (J3 de vie, 1 mois, 3 mois etc...) pour mieux étudier la cinétique des taux de ces facteurs au cours de la période post-natale. Par ailleurs, il est plus que nécessaire de compléter cette étude par la détermination des intervalles de référence des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et par l'étude des variations des taux des protéines de la coagulation en fonction de facteurs pouvant les influencer tels que les groupes sanguins, le mode d'accouchement...

CONCLUSION

En raison du taux physiologiquement bas de certains facteurs de la coagulation, le diagnostic des déficits constitutionnels est parfois difficile chez le nouveau-né. Des études de l'évolution des taux des facteurs avec l'âge permettraient de mieux comprendre la physiopathologie de ces déficits. Cependant, le grand volume de sang nécessaire et le consentement des parents constituent une barrière pour mener de larges études prospectives. De plus, l'utilisation combinée de méthodes fonctionnelles et antigéniques pour le dosage des facteurs de coagulation pourrait trancher entre un défaut de synthèse hépatique et une hypovitaminose K.

REFERENCES

- [1] M. Andrew, B. Paes, R. Milner, M. Johnston, DM. Tollesfsen, P. Powers. Development of the human coagulation system in the full- term infant. *Blood* 1987; 70:165-172.
- [2] M. Andrew, B. Paes, R. Milner, M. Johnston, L.Mitchell, DM. Tollesfsen et al. development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651-1657.
- [3] G. Lippi, GL. Salvagno, S. Rugolotto, GP. Chiaffoni, EM. Padovani, M. Franchini et al. Routine coagulation tests in newborn and young infants. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2007; 4 :153-155.
- [4] JK. Kolindewala, B. Dube, V. Bhargava, RK. Dube, VL. Kota et BK. Das. Hemostatic parameters in newborn-II. Sequential study during the first four weeks of life. *Thrombosis and haemostasis*.1986 ; 55:51-53
- [5] D. Lasne, C. Le Roux, C. Lejus. L'hémostase chez le nouveau-né : quel bilan pratique ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2010 ; 29 :560-562.
- [6] GiliKeneta,b,*, Omri Cohena,b, TidoBajoratc , Ulrike Nowak-Göttlc. Insights into neonatal thrombosis. *Thrombosis Research*. 2019;181S1: S33-S36
- [7] M. Pinto, L. Mitchell, P. McCusker, M. Andrew. Standardization of prothrombin times in newborn infants. *The Journal of Pediatrics* 1993; 123:310-312.
- [8] M.J. Manco-Johnson, L.J. Jacobson, M.R. Hacke. Development of coagulation regulatory proteins in the fetal and neonatal lamb. *PediatricResearch* 2002;52:580-588.
- [9] H.J. Hassan, A. Leonardi, C. Chelucci. Blood coagulation factors in human embryonic development: preferential expression of the FVII/tissue factor pathway. *Blood* 1990; 76:1158-1164.
- [10] M. Karpatkin, F. Blei, A. Hurlet, A. Greco, Z. Prothrombin expression in the adult and fetal rabbit liver. *Pediatric Research* 1991; 30:266-269.
- [11] P.R. Moliac, B. Delahousse, G. Bardos, J. Leroy, Y. Gruel. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996; 88 (3):900-906.
- [12] G.Mitsiakos,G.Papaioannou,E.Papadakis,E.Chatziioannidis,
- [13] E. Giougi, P. Karagianni et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *ThrombosisResearch*2009; 124 (3): 288-291.
- [14] W.A. Bleyer, N. Hakami, T.H. Shepard. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. *The Journal of Pediatrics*1971; 79 (5):838-853.
- [15] G. Mitsiakos, E. Giougi, I. Chatziioannidis, P. Karagianni, E. Papadakis, C. Tsakalidis et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *ThrombosisResearch*2010; 126:103-106.
- [16] N.P. Moskowitz, M. Karpatkin. Coagulation problems in the newborn. *CurrentPaediatrics*2005; 15:50-56.
- [17] G. Lippi, M. Franchini, M. Montagnana, G.C. Guidi. Coagulation testing in pediatric patients: The young are not just miniature adults. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*2007; 33: 816- 820.
- [18] D.W. Beverley, M.J. Inwood, G.W. Chance, M. Schaus, B. O'Keefe. Normal haemostasis parameters: a study in a well- defined inborn population of preterm infants. *EarlyHumanDevelopment*1984; 9:249-257.
- [19] D.S. Blanquat, L. Simon, C. La place, J.F. Egu, J. Hamza. Preoperative coagulation tests in former preterm infants undergoing spinal anesthesia. *PaediatricAnaesthesia*2002; 12: 304-307.
- [20] P. Monagle, C. Barnes, V. Ignjatovic, J. Furmedge, F. Newall, A. Chan. Developmentalhaemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*2006; 95:362-372.
- [21] A. Tripodi, L.A. Ramenghi, V. Chantarangkul, A. De Carli, M. Clerici, M. Groppo et al. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica*2008; 93:1256-1259.
- [22] Fraser, R. Hughes, A. McCarthy, K. Tilling, D. Davies, A. Rumley et al. Early life growth and hemostatic factors. *American Journal of Epidemiology* 2008; 168 (2):179-187.
- [23] .B. Brenner. Haemostatic changes in pregnancy. *ThrombosisResearch*2004; 114: 409-414.
- [24] L. Poller. Laboratory control of oral anticoagulants [Letter]. *BMJ* 1987;294:1184.
- [25] J. Hirsh. Oral anticoagulant drugs: review. *N Engl J Med* 1991; 324 :1865-1875.
- [26] M. Franzoi, P. Simioni, S. Luni, P. Zerbinati, A. Girolami, V. Zanardo. Effect of delivery modalities on the physiologic inhibition system of coagulation of the neonates. *ThrombosisResearch*2002; 105: 15-18.
- [27] E.A. Chalmers. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F475-F478.

- [27] Y. Gruel. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie. *Archives de Pédiatrie* 2010 ; 17 : s93- s100.
- [28] T. Matsuzaka, H. Tanaka, M. Fukuda, M. Aoki, Y. Tsuji, H. Kondoh. Relationship between vitamin K dependent coagulation factors and anticoagulants (protein C and protein S) in neonatal vitamin K deficiency. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 68: 297-302.
- [29] K. Motohara, F. Endo, I. Matsuda. Effect of vitamin K administration on acarboxyprothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. *The Lancet* 1985; 326 (8449): 242-244.
- [30] N.A. Goldenberg, M.J. Manco-Johnson. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006; 19 (1): 143–155.
- [31] T. Strauss, N. Elisha, B. Ravid, et al., Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full-term neonates, *Blood Cell Mol. Dis.* 67 (2017) 14–17
- [32] Shoshana Revel-Vilk. Neonatal haemostasis. Impact on bleeding and thrombosis. *Hamostaseologie.* 2016 Nov 7;36(4):261-264.
- [33] V. Ignjatovic, L. Pelkmans, H. Kelchtermans, et al., Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults, *Thrombosis Res.* 136 (2015) 1303–1309.
- [34] U. Nowak-Gottl, V. Limperger, G. Kenet, et al., Developmental hemostasis: a lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population, *Blood Cell Mol. Dis.* 67 (2017) 2–13.
- [35] P. Monagle, V. Ignjatovic, H Savoia. Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Reviews* 2010; 24:63-68.