



Valeurs usuelles en biologie pédiatrique

Rémy Couderc
Hôpital Armand Trousseau
Paris
Janvier 2018



Spécificités liées à la biologie pédiatrique

- Changements physiologiques avec l'âge :
 - En période néonatale
 - À la puberté
- Aspects éthiques pour prélever des sujets pédiatriques apparemment sains :
 - Il faut 120 sujets par groupe pour déterminer le 95^{ème} percentile avec un intervalle de confiance de 90%
- Aspects pratiques pour prélever des volumes suffisants chez des nourrissons :
 - Fréquence élevée de prélèvements hémolysés
 - Les groupes allant des Nnés à 5 ans sont les plus difficiles à constituer

Les études récentes

- l'étude canadienne **CALIPER** (*Clinical laboratory reference intervals in pediatrics*)
- l'étude allemande **KiGGs** (*German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents*)
- l'étude américaine **CHILDx** (*Children's Health Improvement through Laboratory Diagnostics*)
- l'étude anglaise **Pathology Harmony Group**,
- l'étude scandinave **NORICHILD** (*Scandinavian Initiative for the Establishment of Pediatric Reference Intervals*)
- La **Task Force on Paediatric Laboratory Medicine (IFCC)** a pour objectif de coordonner ces différentes initiatives nationales

Etude CALIPER

Clinical laboratory reference intervals in pediatrics

- Projet collaboratif des hôpitaux pédiatriques canadiens dirigé par K. Adeli, Toronto; N. Lepage, Ottawa et V.J. Grey, Hamilton.(2006)
- Objectif : combler le manque de valeurs de référence en pédiatrie de la naissance à 18 ans
 - Pour les paramètres classiques et les nouveaux biomarqueurs
 - En fonction de l'âge et du sexe
 - Dans les principaux groupes ethniques représentés au Canada
- En pratique :
 - Groupes de 0–2 mois, 2–12 mois, 1–5 ans, 6–10, 11–14, 16–19 ans pour les garçons et les filles
 - Volontaires sains non à jeun recrutés dans différents sites au Canada, dont les crèches des hôpitaux, les écoles et les familles des volontaires dans les hôpitaux
 - Analyses réalisées sur plusieurs analyseurs
 - Résultats publiés sur le site



CALIPER Paediatric Reference Intervals

Sign out

Select the following

Instrument: *

Units: * SI Conventional

Analyte: *

Submit



The CALIPER Mobile App is now available on iTunes and Google Play

ALT (without pyridoxal phosphate) (U/L)

Print

Publications

[Clin Chem 2014 – Cancer Biomarkers | Supplemental Data](#)

[Clin Biochem 2014 - Vitamin A and E](#)

[Clin Chem 2013 – Fertility Hormones | Supplemental Data](#)

[Clin Chem 2013 – Endocrine and Special Chemistry | Supplemental Data](#)

[Clin Chem 2012 – Biochemical Markers | Supplemental Data](#)

Female Reference Intervals

Age	Lower Limit	Upper Limit	Samples	Lower CI	Higher CI	95th Percentile
0 - < 1 yrs		25			(17 - 33)	
1 - < 13 yrs		19			(11 - 27)	
13 - < 19 yrs		17			(9 - 25)	

Male Reference Intervals

Age	Lower Limit	Upper Limit	Samples	Lower CI	Higher CI	95th Percentile
0 - < 1 yrs		25			(17 - 33)	
1 - < 13 yrs		19			(11 - 27)	
13 - < 19 yrs		18			(11 - 26)	

Legend

This table provides a summary of age and sex-partitioned pediatric reference intervals for alanine aminotransferase (ALT). Reference intervals were transferred from the Abbott ARCHITECT for use with Roche Cobas 6000 assays.

Etude CHILDX

Children's Health Improvement through Laboratory Diagnostics

Conjointement sponsorisée par les laboratoires ARUP Laboratories et l'Université de l'Utah et son Département d'anatomopathologie de 1999 à 2012.

ARUP LABORATORIES | Pediatric Reference Interval Study

Specimens collected since 2002

Blood and urine specimens were collected from healthy children 6 months through 17 years of age. Demographic information and health histories were obtained from each subject.

6mos → 17yrs

100% Completed

- Plus de 5500 échantillons
- Intervalles de référence pour 100 paramètres Enfants sains de 6 mois à 18 ans
- Questionnaire ou examen physique avec stade Tanner
- Plus de 50 articles disponibles sur le site

Sample collections

Fasting blood was collected for children 6 months through 6 years of age, with a goal of 240 males and 240 females from each year of life, totaling 3,360

Months > 6 years

Samples Collected

Intervals Established

15% Completed

Children 7 years to 17 years also received:

- ✓ All physical exam
- ✓ Tanner staging (Determined by a single clinician)
- ✓ Serum collection
- ✓ Plasma collection
- ✓ Urine collection

100% Completed

For more information, visit: aruplab.com/PRI

ARUP : société à but non lucratif de l'Université de l'Utah et de son Département d'anatomopathologie.

<http://www.aruplab.com/pediatrics/about/pediatric-reference-intervals>

Etude KiGGs

German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents

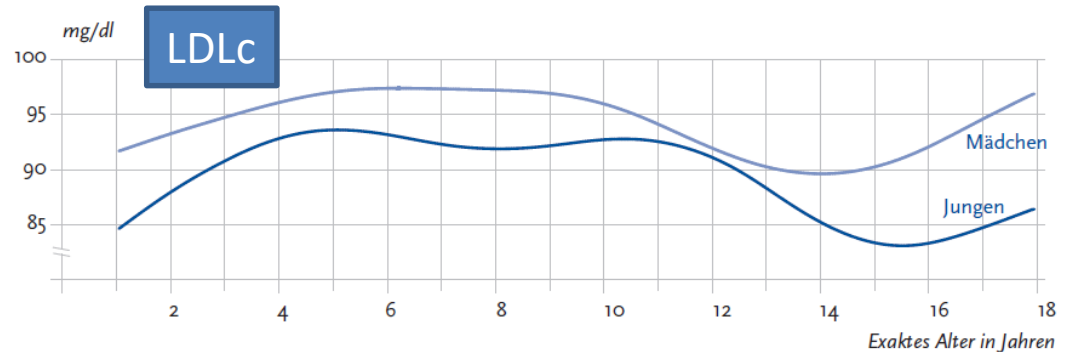
- Environ 18 000 enfants sains de 0 à 18 ans : recueil de données sur l'état de santé, la nutrition, les addictions etc...
- 167 lieux de recrutement de mai 2003 à mai 2006
- Prélèvements de sang et urine chez 14 000 sujets âgés de 1 à 18 ans
- Examens d'intérêt général en biochimie, hématologie, hormonologie, nutrition, immunologie
- Publication en 2009 des premiers résultats
- Accès à la base de données sur demande

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichte_rstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Laborparameter.pdf?



• Population étudiée :

		Jungen		Mädchen
1 bis 2 Jahre	569	60,8%	572	61,2%
3 bis 6 Jahre	1.579	81,0%	1.503	78,1%
7 bis 10 Jahre	1.929	90,7%	1.810	89,6%
11 bis 13 Jahre	1.487	93,6%	1.407	94,6%
14 bis 17 Jahre	1.801	94,6%	1.730	94,4%
Gesamt	7.365	86,6%	7.022	85,6%



Groupe de travail « valeurs usuelles en pédiatrie »

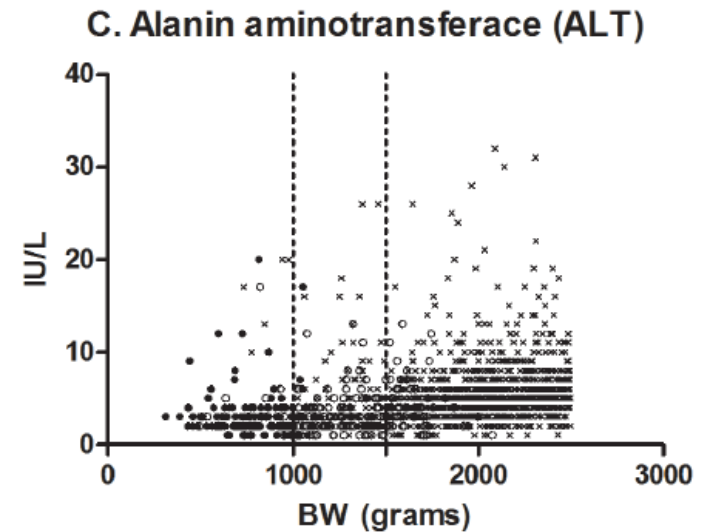
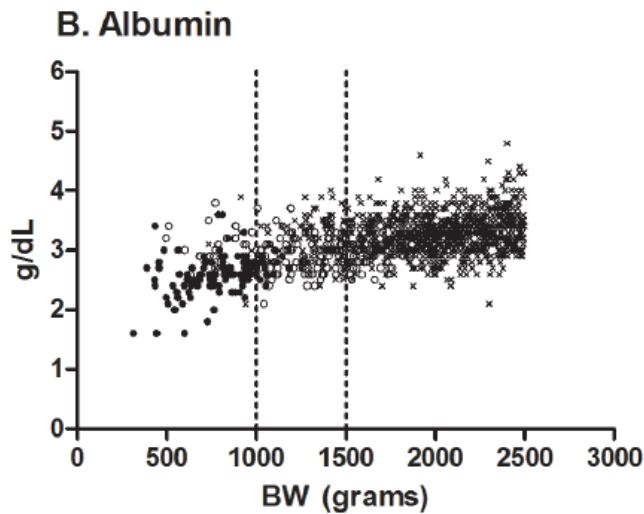
- Constat :
 - Mise à disposition des biologistes de beaucoup de données depuis une dizaine d'années (plus de 100 publications)
 - Faible implication des biologistes en France dans ce domaine
- Objectifs :
 - répertorier les données internationales des études visant à établir les valeurs usuelles en pédiatrie et en faire une analyse critique.
 - Proposer une synthèse des données actuellement disponibles par bilan

Analyte (unité)	Plateforme	Sexe	0 j - 12 mois		1 an - 5 ans		5 ans - 10 ans		10 ans - 15 ans		15 ans - 20 ans		Sources		
			Inf	Sup	Inf	Sup	Inf	Sup	Inf	Sup	Inf	Sup			
Bilirubine totale (umol/L)	Roche cobas® 6000	Fille			1,7	11,8	1,7 -12,3				2,3	11,3	A CALIPER pilot study Vathany Kulasinga		
		Garçon				6,8				2	12,8				
	ARCHITECT ci8200	Fille	1,7	17,3	1,8	15,6	2,4	18,4	3	18,5	3,3	23,4	Man Khun Chan Clin Biochem 2009		
		Garçon		32,8						4,1	34,4				
	VITROS® 5600	Fille	1,7	8,5	1,7	7,8	1,7	7,8	1,7	11	1,7	8,6	Ivan M. Blasutig Clin Biochem 2010		
		Garçon		12,4								12,4			
Roche Modular P	Fille					3	18	3	18	3	18	Anders Juul, Scandinavian Journal of Clin			
	Garçon						20		20		40				
Abbott Architect ci8200	Fille	1,8 -8						2	14	3,8	30	Dan Hellberg Scan J Clin Lab Invest 2013			
Garçon															
Consensus															
Bilirubine directe (umol/L)	Roche cobas® 6000	Fille	1,7	3	1,71	1,9	1,7	29	1,7	23	1,7	23	A CALIPER pilot study Vathany Kulasinga		
		Garçon		5											
	ARCHITECT ci8200	Fille	1,4	8,8	1,5	6,3	1,5	7,2	1,6	8	1,7	9,1	Man Khun Chan Clin Biochem 2009		
		Garçon		14,5								12,6			
	Abbott Architect ci8200	Fille	1,7 -3,6						1,7	5,7	2	12,2	Dan Hellberg Scan J Clin Lab Invest 2013		
		Garçon													
VITROS® 5600	Fille	0										Ivan M. Blasutig Clin Biochem 2010			
	Garçon														
Consensus															
Bilirubine non conjuguée (umol/L)	VITROS® 5600	Fille	0 -10						1 -15				Ivan M. Blasutig Clin Biochem 2010		
Garçon															
Consensus															
ALAT (U/L)	ARCHITECT ci8200	Fille	8,7	39			5,9	37					Man Khun Chan Clin Biochem 2009		
		Garçon					9	68,8							
	Roche Modular P	Fille							8 -32				Anders Juul, Scandinavian Journal of Clin		
		Garçon							8	27	8	37		8	47
	Abbott Architect ci8200	Fille	7,8 -23,4										Dan Hellberg Scan J Clin Lab Invest 2013		
		Garçon	7,2 -17,4						10,2 -30,6						
Consensus															
ASAT (U/L)	Roche Modular P	Fille							17 -46				Anders Juul, Scandinavian Journal of Clin		
		Garçon													
	Abbott Architect ci8200	Fille				24,6	55,8	24	48	16,8 -43,2				Man Khun Chan Clin Biochem 2009	
		Garçon													
Consensus															
PAL (U/L)	ARCHITECT ci8200	Fille	150,3	506,7	152,3	767	135,4	537,2	50,2	414,8	46,6	174,5	Man Khun Chan Clin Biochem 2009		
		Garçon							92	549,3	61,7	368,6			
	Roche Modular P	Fille							143	396	42	188	56	102	Anders Juul, Scandinavian Journal of Clin
		Garçon							151	457	96	412	56	238	
		Fille				147	362,7	151,8	358,7	111,1	354,8	46	134,4	KIGGS Study	
		Garçon				145,4	351,7	150,4	343,5	151,7	431,2	76,6	282		
Consensus															
Albumine (g/L)	ARCHITECT ci8200	Fille	27,7	46,6	35,4	47,1	36	46,6	36,6	47,6	33,8	48,8	Man Khun Chan Clin Biochem 2009		
		Garçon													
	Abbott Architect ci8200	Fille	28 -47						41 -50				Dan Hellberg Scan J Clin Lab Invest 2013		
		Garçon													
Consensus															
Gamma GT (U/L)		Fille				5,7	14,4	6,9	16,5	6,6	19,1	6	24,8	KIGGS Study	
		Garçon				5,8	14,2	6,8	16,8	7,8	22	8,6	34		
Consensus															

La période néonatale

- Très grande hétérogénéité due à la prématurité et au RCIU :
 - Immaturité hépatique, rénale, immunologique...
 - Nécessité d'interpréter les valeurs en fonction de l'âge gestationnel (AG) et du poids de naissance
- Qualité des prélèvements : hémolyse, hyperbilirubinémie
- Très peu d'études à ce jour :
 - Citons l'étude multicentrique japonaise de Masayuki Ochiai et al 2016 sur 2709 NNés dont 1697 de moins de 2,5 Kg et 1489 prématurés (< 37 SA) :
 - 26 paramètres courants de biochimie et hématologie
 - Aucun paramètre ne variait en fonction du sexe à l'exception des PNN
 - Prot totales, Alb, créat, Na, ALT, CK, GB (neutro, mono), GR variaient avec l'âge gestationnel
 - ALT, Albumine, PT et nombre de GR dépendent à la fois de l'âge gestationnel et du poids de naissance

Blood Reference Intervals for Preterm Low-Birth-Weight Infants: A Multicenter Cohort Study in Japan

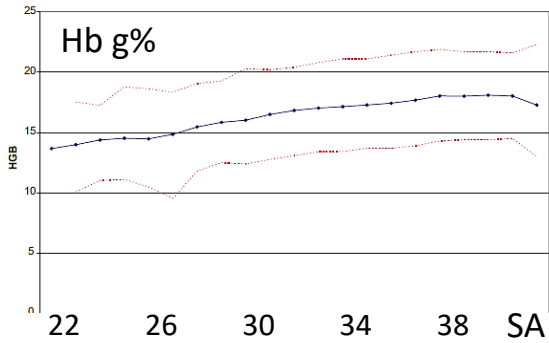


AG : 32–37 semaines × ; 28–32 semaines o ; 22–28 semaines •

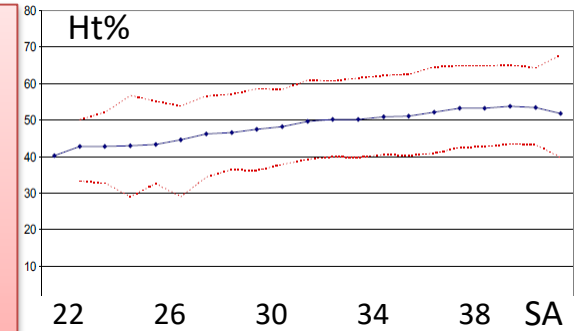
Age gestationnel (semaines)	< 28	28-32	32-37
Alb (g/L)	20-32	25-35	28-40
ALT (UI/L)	1-6	1-9	2-12

Masayuki Ochiai et al 2016

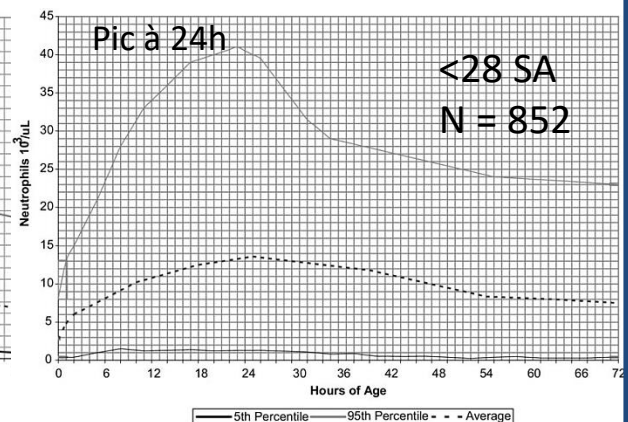
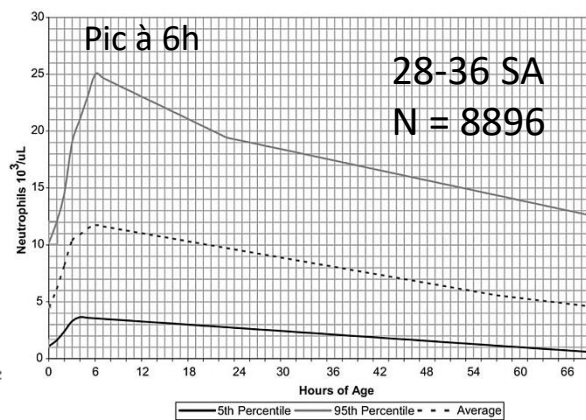
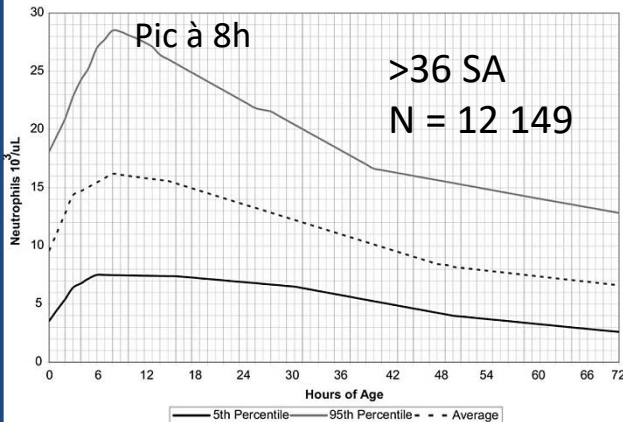
Numération sanguine chez le NN



Les val de ref des NN < 28 SA sont inférieures de 10 pts pour l'Ht et de 3,3 g/dL pour l'Hb à celles des NN à terme. Les résultats sont à interpréter en fonction de l'âge gestationnel.

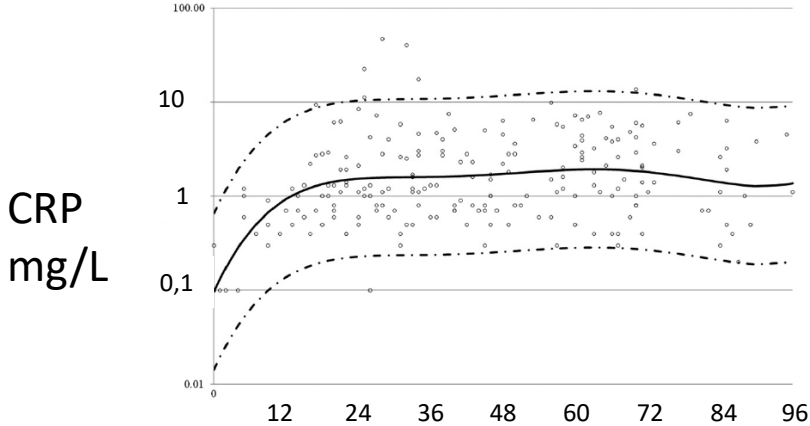


Variation des PNN à la naissance en fonction de l'âge gestationnel

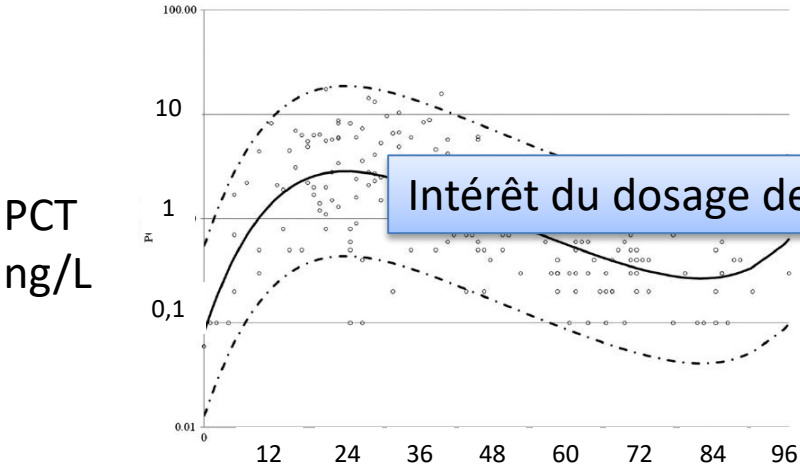
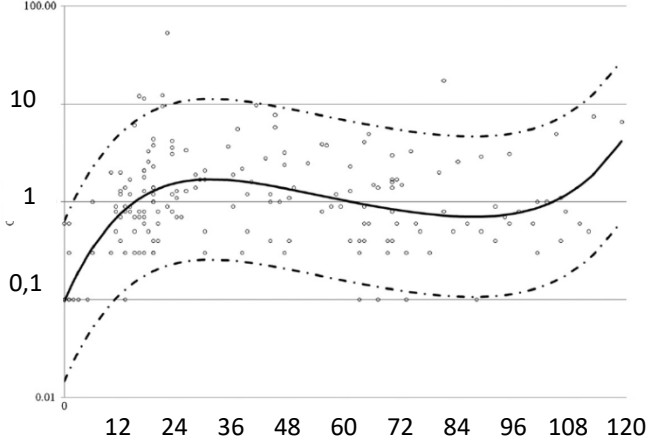


CRP et PCT chez les NN à terme et prématurés

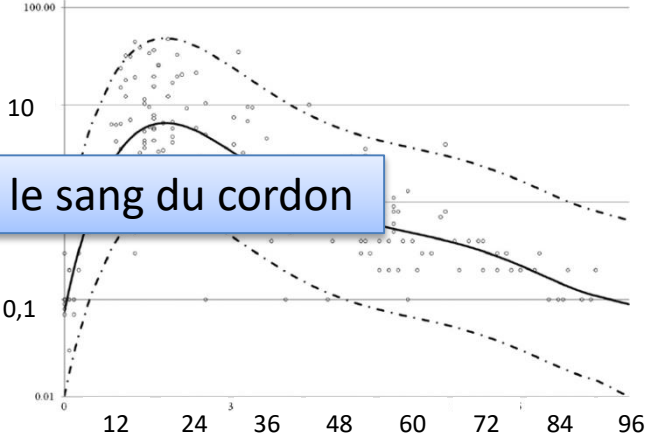
NN à terme (n = 221)



Prématurés (n = 200)



Intérêt du dosage de la PCT dans le sang du cordon



En résumé pour la période néonatale

- De nombreux paramètres varient avec l'âge gestationnel et le poids de naissance
- Certains paramètres varient avec le mode d'accouchement : par voie naturelle ou par césarienne (par ex : PNN, T4)
- Les différences peuvent perdurer après la naissance (PCT plus haute chez les prématurés < 32 SA pendant 2 mois)
- L'identification de ces variations et l'établissement de valeurs fréquentes doivent non seulement aider les cliniciens dans leur prise de décision, mais peuvent être aussi des outils pour l'étude du développement.

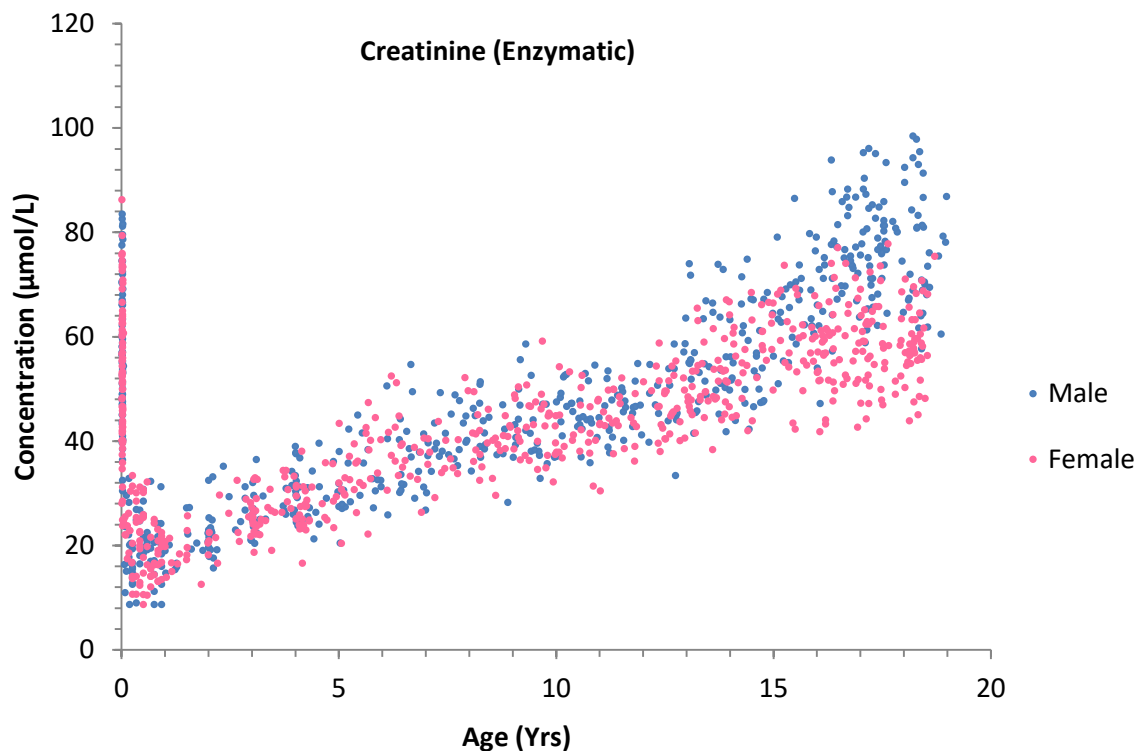
En dehors de la période néonatale

- Peu de paramètres présentent des différences importantes par rapport à l'adulte nécessitant des valeurs de référence distinctes.
- La PAL et la créatininémie sont caractérisées par une variation continue de la période néonatale à la période post-pubertaire.
- De plus pendant la puberté, les filles et les garçons nécessitent des valeurs de référence spécifiques.

Paramètres sanguins nécessitant impérativement des valeurs de référence spécifiques en pédiatrie

- PAL
- Amylase
- Créatinine
- Phosphates
- LDH
- ASAT
- Acide urique
- Hormones sexuelles
- IGF1
- NFS, Hb
- Alfa foeto protéine

Créatininémie



Nouveau-nés (prématurés)	29-87 µmol/L
Nouveau-nés (nés à terme)	27-77 µmol/L
2 à 12 mois	14-34 µmol/L
1-< 3 ans	15-31 µmol/L
3-< 5 ans	23-37 µmol/L
5-< 7 ans	25-42 µmol/L
7-< 9 ans	30-47 µmol/L
9-< 11 ans	29-56 µmol/L
11-< 13 ans	39-60 µmol/L
13-< 15 ans	40-68 µmol/L

Schlebusch H et al. High Sensitive CRP and Creatinine: Reference Intervals from Infancy to Childhood. J Lab Med 2002;26:341-346.

	Male	Female
0 - <1 yr	15 - 37 (n = 94)	
≥1 - ≤5 yrs	17 - 43 (n = 136)	
>5 - ≤10 yrs	23 - 54 (n = 99)	
>10 - ≤15 yrs	31 - 76 (n = 152)	
>15 - ≤20 yrs	39 - 97 (n = 32)	39 - 92 (n = 48)

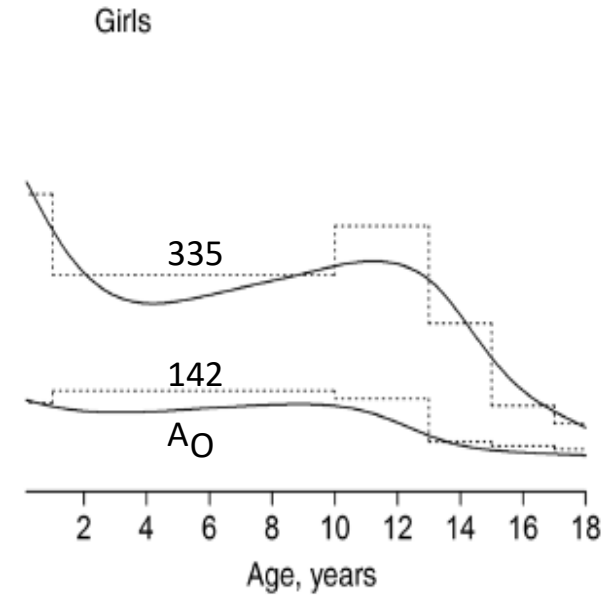
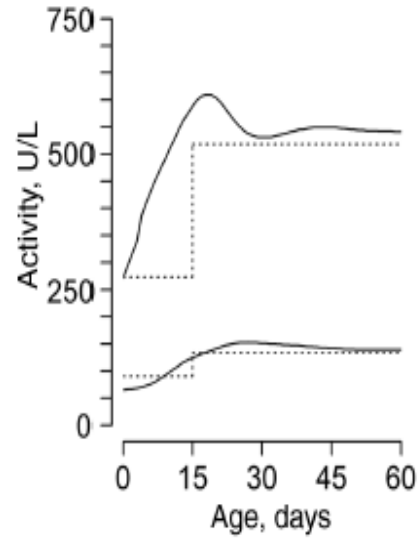
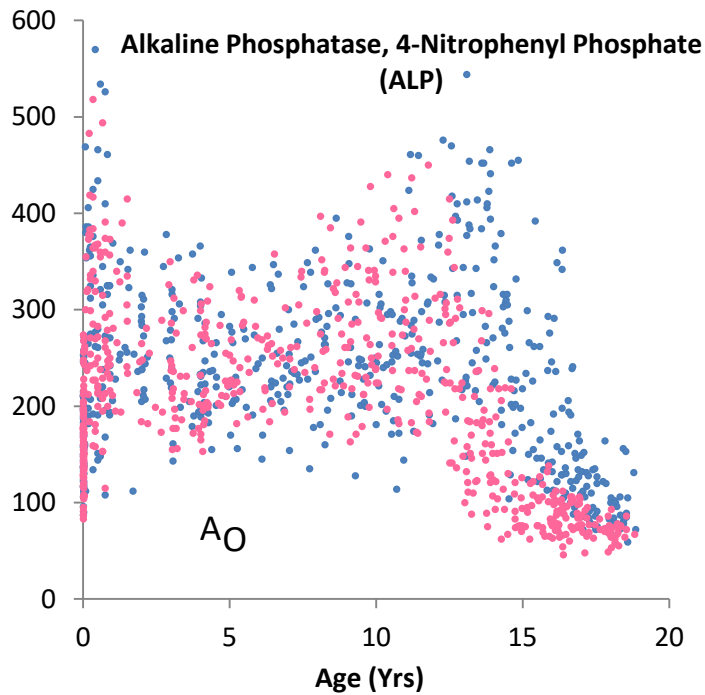
Les phosphatases alcalines

- Une valeur dans l'intervalle de référence pédiatrique peut être mal interprété comme une valeur très pathologique
- Une valeur basse peut être ignorée, ce qui peut retarder le diagnostic de l'hypophosphatasie.
 - Maladie génétique systémique héréditaire due à des mutations du gène *ALPL* qui code pour la TNSALP
 - Accumulation extracellulaire de pyrophosphate
 - Signes cliniques : rachitisme, ostéomalacie, anomalies dentaires, néphrocalcinose...
 - Mortalité de plus de 50% dans les formes les plus précoces
 - Traitement : asfotase alpha (Strensiq) recombinant qui contient le site actif de la TNSALP

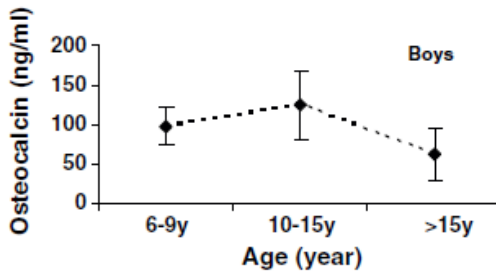
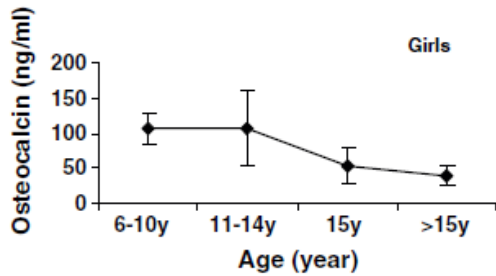
Cas clinique hypophosphatasie

- Jumelles de 5 ans, A et O.
- Hypophosphatasie révélée par chute de dents sans complications osseuses, ni douleur
- Tendence au surpoids ;
- Imagerie : absence de néphrocalcinose
- bilan biologique :
 - PAL : A : 85 U/L ; O : 65 U/L ; (val usuelles : 142-335 U/L)
 - Calcémie, phosphatémie : dans les valeurs usuelles
 - Bilan hormonal (IGF1, cortisol, thyroïde): dans les valeurs usuelles;
- Traitement par Vit D

Phosphatases alcalines

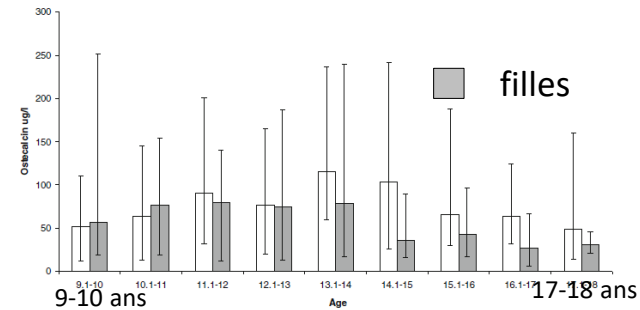
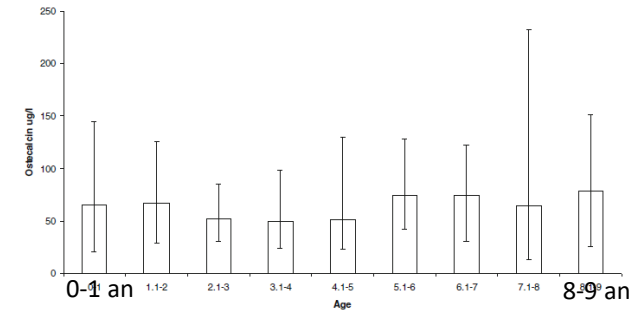


Ostéocalcine



N : 16 à 49 par groupe

Sujets sains	5-95 ^{ème} percentiles (ng/ml)
Femmes	
Préménopausées, > 20 ans	11-43
Postménopausées (sans THS)	15-46
Hommes	
18 à <30 ans	24-70
30 à 50 ans	14-42
> 50 ans	14-46



N : 15 à 19 par groupe

Y. Huang et al Clin Biochem 2011

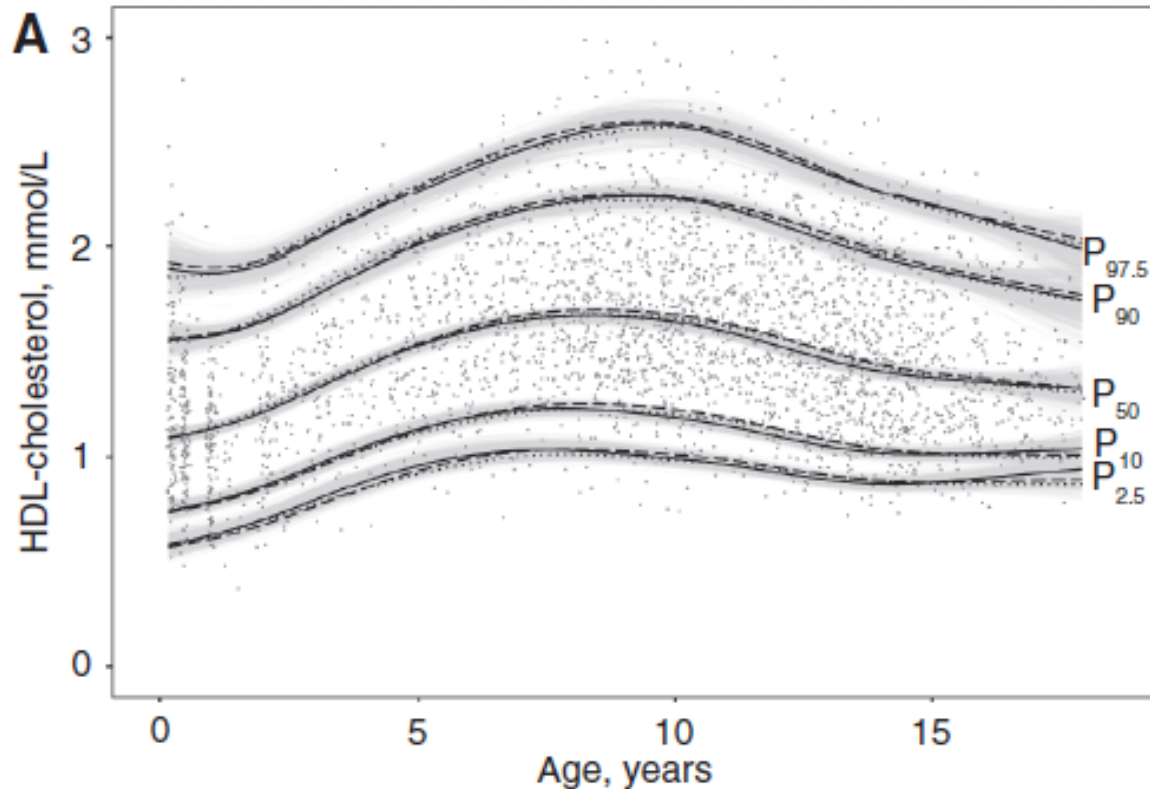
Elecsys Roche

Bayer M Osteoporos Int 2014

Utilisation des données de cohorte ou hospitalières

- Normalement seulement des valeurs indépendantes sont utilisables pour construire des valeurs de référence
- Des méthodes statistiques développées dans les années 1980-90 pour établir les valeurs de référence anthropométriques des enfants peuvent être utilisées pour établir des valeurs de référence biologiques à partir de données de cohorte ou hospitalières sans respecter la règles des valeurs indépendantes (échantillonnage multiple).
- 2926/2808 valeurs issues de 1574/1511 garçons/filles âgés de 0,25 à 18 ans.
- 1000 échantillonnages de 75% des familles
- Logiciels en accès libre (R-package)

Percentiles estimés pour le HDLc (garçons)



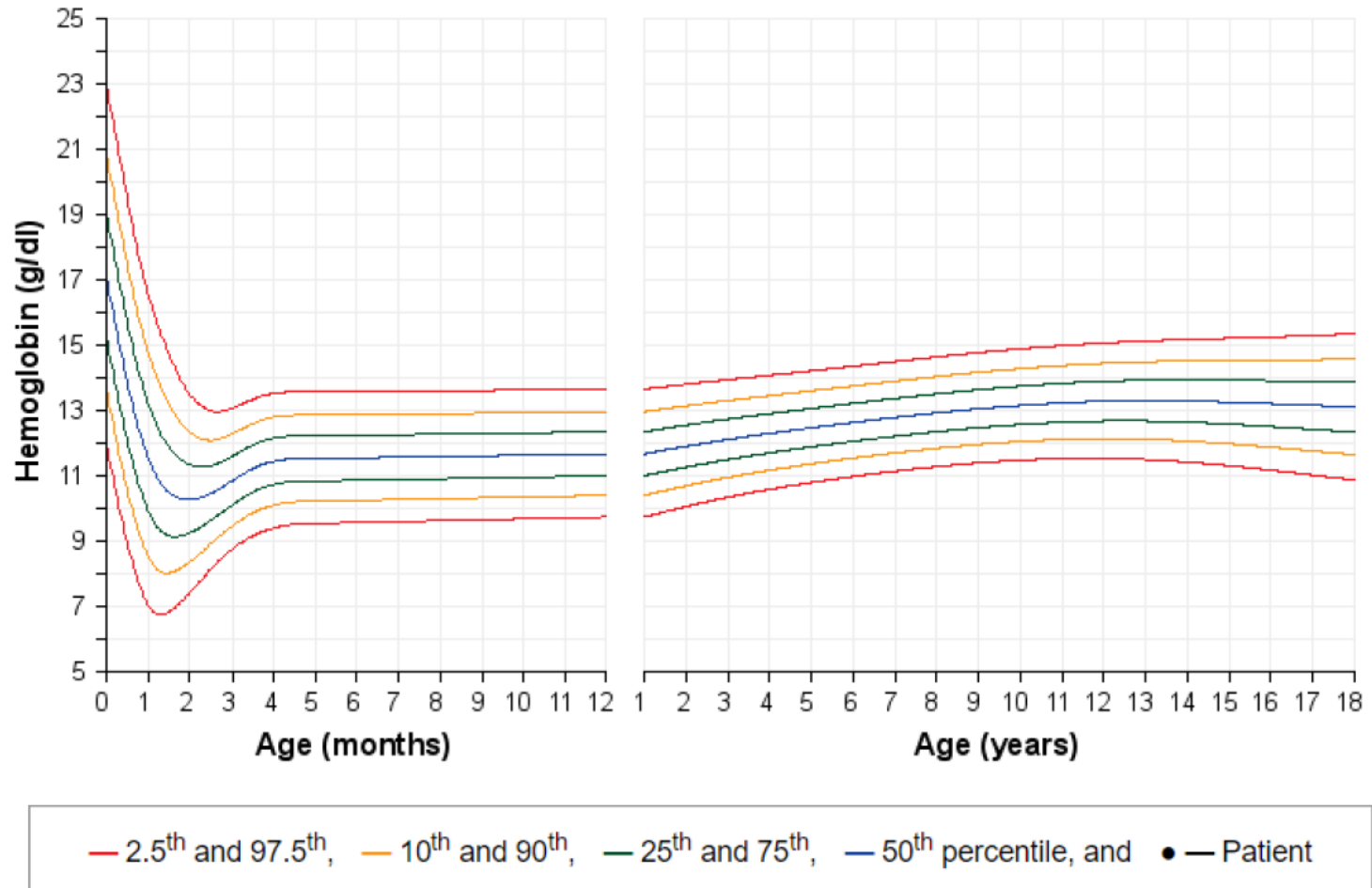
- - - Courbes estimées en utilisant tous les points une fois
- Courbes estimées en utilisant une mesure par enfant
- Courbes estimées en utilisant le rééchantillonnage

Mandy Vogel et al 2017



- Etude multicentrique dirigée par Markus Metzler, Manfred Rauh et Jakob Zierk du département de pédiatrie de l'hôpital universitaire d'Erlanger avec l'appui du groupe de travail du DGKL
- 12 centres de soins et laboratoires
- Utilisation des bases de données des laboratoires (*data mining*) contenant 20 millions d'échantillons de plus de 400000 sujets de 0 à 18 ans.
- Cette méthodologie s'affranchie des contraintes de prélèvement
- Elle permet aussi d'utiliser les données de différentes plateformes analytiques et de valoriser le travail des biologistes.

Hemoglobin (girls)




<https://www.pedref.org/hematology/>

Conclusion

- Pour les paramètres les plus utilisés, les études récentes ont fourni suffisamment de données pour proposer aux biologistes et aux cliniciens des valeurs de références.
- Les données concernant la période néonatale devront être renforcées par de nouvelles études
- Ainsi que celles relatives aux paramètres plus spécialisés.
- L'utilisation des résultats produits par les laboratoires de biologie clinique grâce aux techniques récentes d'exploration des données (*data mining*) devra aider à établir les valeurs de références et en particulier dans le domaine de la pédiatrie.

Remerciements

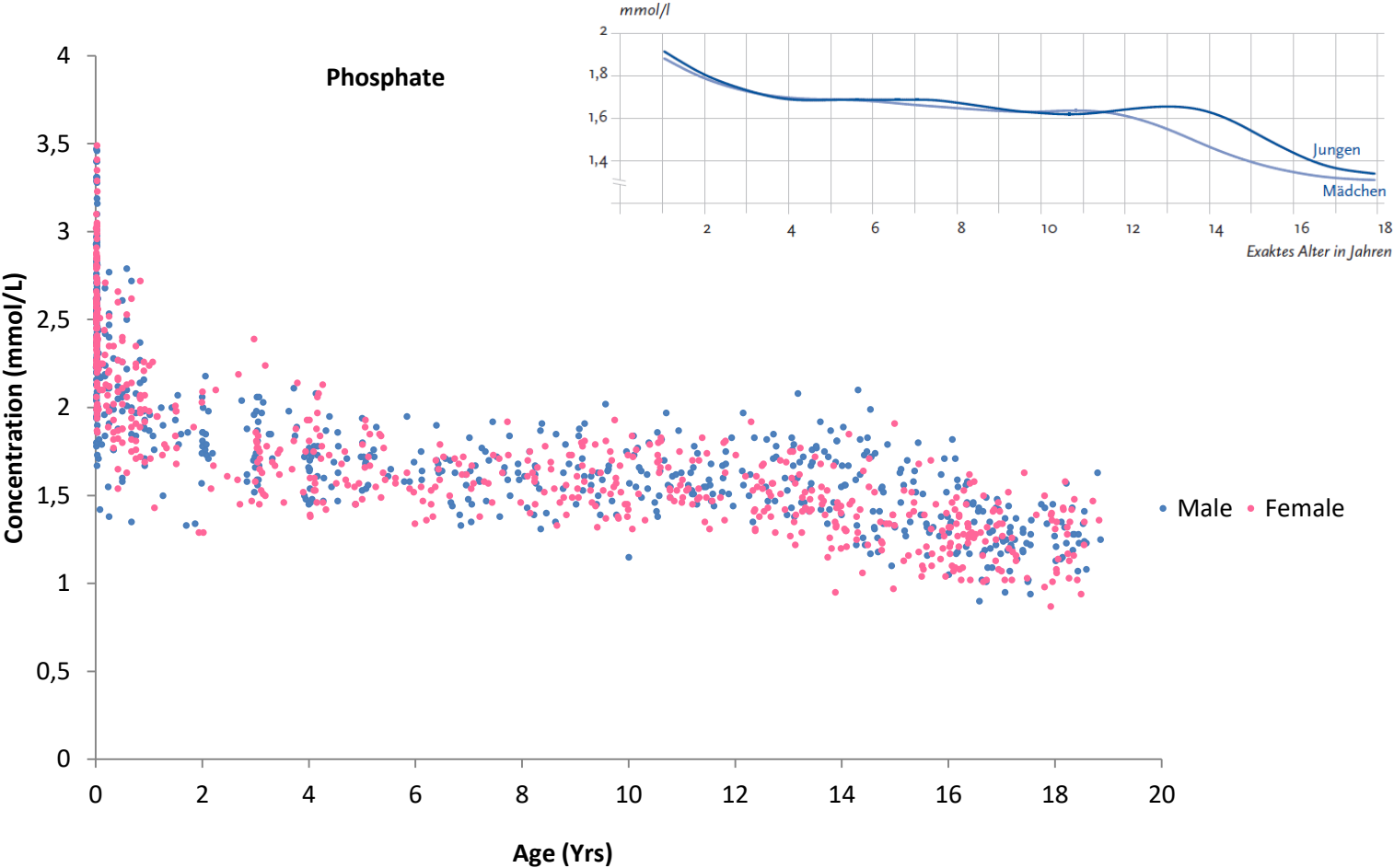
- Membres du groupe de travail SFBC « Valeurs usuelles en pédiatrie » : 
 - BON Chantal, Lyon
 - DE BRAUWERE David Paul, Nîmes
 - DELVIN Edgard, Montréal
 - DESBENE Cédric, Bobigny
 - GARNOTEL Roselyne, Reims
 - HAGUET Marie-Clotilde, Paris
 - HENNY Joseph, Vandoeuvre-lès-Nancy
 - NIVET Valérie, Paris



Merci de votre attention



Phosphatémie



Uricémie

