

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE : 2012

THESE N°:12

**HEMOSTASE FCETALE HUMAINE DE LA PHYSIOLOGIE A
LA PATHOLOGIE INTRA-UTERINE ET PERINATALE
THESE**

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR
Mlle. Karima ASAAIDI
Né le 22-11-1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hémostase, Syndrome hémorragique, Déficits en facteurs de coagulation.

MEMBRES DE JURY

Mr. M. BENKIRANE
Professeur d'hématologie

Mr. A.BELMEKKI
Professeur d'hématologie

Mr. L. BELYAMANI
Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation

Mme. N.MESSAOUDI
Professeur agrégé d'hématologie biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

13. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
14. Pr. BENOMAR M'hamed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
15. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
16. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
19. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

23. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
27. Pr. NAJI M'Barek * Immuno-Hématologie
28. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
30. Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
32. Pr. IHRAI Hssain * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
33. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie
34. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

35. Pr. AJANA Ali Radiologie
36. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE Gastro-Entérologie
38. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie
39. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie
40. Pr. EL MANSOURI Abdellah* Chimie-Toxicologie Expertise
41. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie
43. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
44. Pr. OHAYON Victor* Médecine Interne
45. Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
47. Pr. DAFIRI Rachida Radiologie
48. Pr. FAIK Mohamed Urologie
49. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie
50. Pr. TOLOUNE Farida* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne
52. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne
53. Pr. BENAMEUR Mohamed* Radiologie
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie
55. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
56. Pr. CHKOFF Rachid Urologie
57. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
58. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique

59. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
 60. Pr. SEDRATI Omar*
 61. Pr. TAZI Saoud Anas

Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 63. Pr. ATMANI Mohamed*
 64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 69. Pr. BENSOUDA Yahia
 70. Pr. BERRAHO Amina
 71. Pr. BEZZAD Rachid
 72. Pr. CHABRAOUI Layachi
 73. Pr. CHANA El Houssaine*
 74. Pr. CHERRAH Yahia
 75. Pr. CHOKAIRI Omar
 76. Pr. FAJRI Ahmed*
 77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 78. Pr. KHATTAB Mohamed
 79. Pr. NEJMI Maati
 80. Pr. OUAALINE Mohammed*
 81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 82. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed
 84. Pr. BENOUDA Amina
 85. Pr. BENSOUDA Adil
 86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 88. Pr. CHRAIBI Chafiq
 89. Pr. DAOUDI Rajae
 90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 93. Pr. FELLAT Rokaya
 94. Pr. GHAFIR Driss*
 95. Pr. JIDDANE Mohamed
 96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 97. Pr. TAGHY Ahmed
 98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
 100. Pr. AL BAROUDI Saad
 101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 102. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 103. Pr. BENJELLOUN Samir
 104. Pr. BEN RAIS Nozha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique

105. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
108. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
110. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
114. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
115. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
116. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
117. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
118. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
119. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
120. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
121. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
122. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
123. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
125. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
133. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
135. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
136. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
137. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
138. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
139. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
141. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
145. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
146. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
147. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
151. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique

152. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
153. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophthalmologie
156. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
157. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophthalmologie
158. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
162. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
163. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophthalmologie
165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
167. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
171. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
173. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
176. Pr. BEN AMAR Abdeselem	Chirurgie Générale
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
178. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
179. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
180. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
181. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
182. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
183. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
185. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
186. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
187. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
190. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
191. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
192. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
193. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie

197. Pr. ALOUANE Mohammed*
 198. Pr. BENOMAR ALI
 199. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 200. Pr. ER RIHANI Hassan
 201. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 202. Pr. KABBAJ Najat
 203. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*
 205. Pr. KHATOURI ALI*
 206. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*
 208. Pr. AIT OUMAR Hassan
 209. Pr. BENCHERIF My Zahid
 210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 212. Pr. CHAOUI Zineb
 213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 215. Pr. EL FTOUH Mustapha
 216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 217. Pr. EL OTMANYAzzedine
 218. Pr. GHANNAM Rachid
 219. Pr. HAMMANI Lahcen
 220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 221. Pr. ISMAILI Hassane*
 222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 224. Pr. TACHINANTE Rajae
 225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida
 226. Novembre 2000
 227. Pr. AIDI Saadia
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
 230. Pr. BENAMR Said
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
 232. Pr. CHERTI Mohammed
 233. Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma
 234. Pr. EL HASSANI Amine
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne
 Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique

244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBABH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
296. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
297. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
300. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
301. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
303. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
304. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
305. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
306. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
309. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
311. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
314. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
315. Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
316. Pr. IKEN Ali	Urologie
317. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
320. Pr. LAGHMARI Mina	Ophthalmologie
321. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
324. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
326. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
327. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
328. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
330. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
331. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
332. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
333. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
334. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
336. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique

- | | |
|----------------------------------|---|
| 337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 338. Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 339. Pr. BENRAMDANE Larbi* | Chimie Analytique |
| 340. Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 341. Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 342. Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 343. Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 344. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 345. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 346. Pr. EL HANCHI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 349. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 350. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 351. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophthalmologie |
| 352. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 353. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 354. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 355. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 356. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophthalmologie |
| 357. Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 358. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 359. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 360. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 361. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 362. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 365. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 366. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 367. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophthalmologie |
| 368. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 369. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 370. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 371. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 372. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophthalmologie |
| 373. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophthalmologie |
| 375. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophthalmologie |
| 377. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 379. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 380. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 381. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 382. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophthalmologie |
| 383. Pr. KENDOSSI Mohamed* | Cardiologie |
| 384. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 385. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |

386. Pr. NIAMANE Radouane*
 387. Pr. RAGALA Abdelhak
 388. Pr. SBIHI Souad
 389. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 390. Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibteissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI Housseini Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie

464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES





A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Cette thèse est dédiée à mes parents, qui m'ont encouragée, toujours poussée à aller plus loin et qui m'ont permis de poursuivre mes études. Je suis fière des valeurs et des principes qu'ils m'ont transmis et j'espère qu'ils le sont également de moi.

A mes frères et ma sœur avec qui j'ai et je partagerai ma vie, avec qui j'ai et je passerai des moments agréables et ils y auront plein à l'avenir. Que ce travail soit le témoignage des sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

A mes amis, pour leur encouragement et le dévouement dont ils ont fait preuve. Que ce travail soit le témoignage d'une amitié sincère.

A Mlle Sara Derdabi pour ses nombreux coups de main.

Je la remercie du fond du cœur pour tout le soutien qu'elle m'a apporté.

REMERCIEMENTS






A notre maître président de thèse

Monsieur M.BENKJRANE

Professeur d'hématologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail. Votre modestie jointe à votre compétence sera pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.





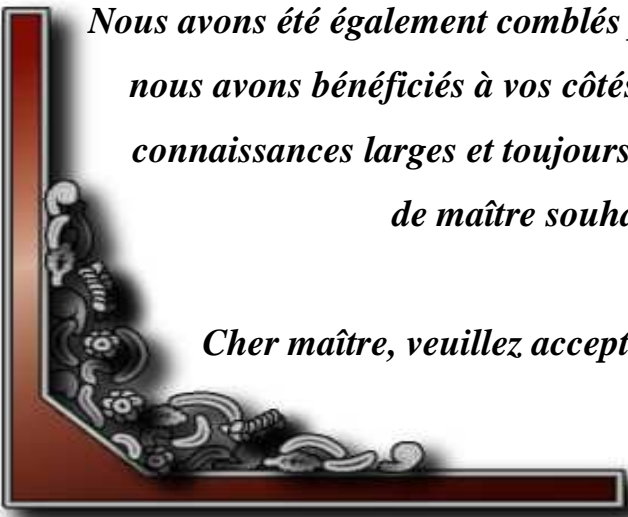
A notre rapporteur de thèse

Monsieur A.BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

En acceptant de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance.

Homme de science réputé et admiré par tous, nous avons été très impressionnés par votre simplicité, votre grande disponibilité et votre amour du travail bien fait.



Nous avons été également comblés par les enseignements de qualité dont nous avons bénéficiés à vos côtés ; vos qualités intellectuelles et vos connaissances larges et toujours d'actualité font de vous un modèle de maître souhaité par tout élève.

Cher maître, veuillez accepter nos sincères remerciements



A notre maître et juge de thèse

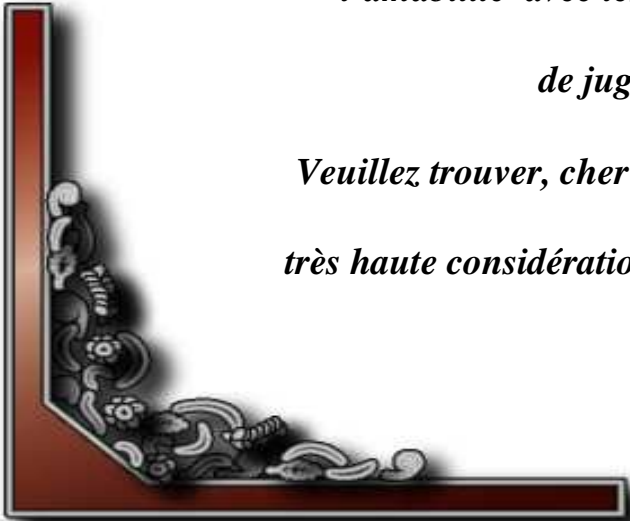
Le professeur L.BELYAMANJ

Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation

***Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en acceptant de siéger parmi les jury.***

***Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté
de juger ce travail.***

***Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre
très haute considération et notre profonde gratitude.***





A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur N.MESSAOUDJ

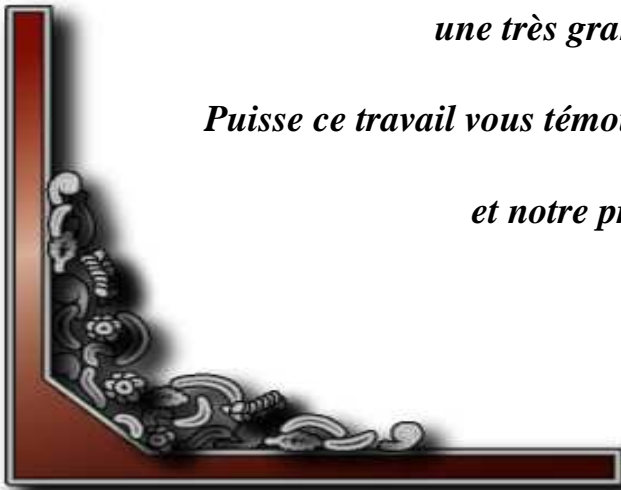
Professeur agrégé d'Hématologie

***La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous est allée
droit au cœur.***

***Votre simplicité, votre disponibilité en plus de vos compétences vous ont valu
une très grande renommée.***

Puisse ce travail vous témoigne de nos sincères remerciements

et notre profonde gratitude.





LISTES DES FIGURES, TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schéma simplifié de l'hémostase primaire.

Figure 2 : Schéma général de la coagulation.

Figure 3 : Schéma de la fibrinolyse.

Figure 4 : Agrégation plaquettaire foétale.

Figure 5 : Rôle du foie dans l'hémostase.

Figure 6 : Allongement du TS.

Figure 7 : Conduite à tenir devant un TCA allongé.

Figure 8 : Conduite à tenir devant un TQ allongé.

Figure 9 : Exploration in vitro de la coagulation.

Figure 10 : Diagnostic d'un allongement de TT.

Figure 11 : Transmission de l'hémophilie.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Facteurs et protéines de la coagulation.

Tableau II : Réaction d'immunofluorescence entre les anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes et les glycoprotéines plaquettaires (résultat en Unités d'Intensité).

Tableau III : Activateurs de la coagulation chez le fœtus (activité exprimée en % de l'activité adulte \pm 1DS).

Tableau IV : Inhibiteurs de la coagulation chez le fœtus (activité exprimée en % de l'activité adulte \pm 1DS).

Tableau V : Principales pathologies hémorragiques de la coagulation chez le nouveau-né et test d'exploration.

Tableu VI : Score pour le diagnostic d'une CIVD.

SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET SES SPECIFICITES CHEZ LE NOUVEAU-NE.....	3
I-Physiologie de l'hémostase	4
1. Hémostase primaire.....	4
1.1. Une vasoconstriction du vaisseau	4
1.2. Les plaquettes et le facteur Willebrand.....	4
1.3. La formation d'agrégats plaquettaires	5
2. Coagulation plasmatique	7
2.1. Initiation de la coagulation (voie extrinsèque)... ..	7
2.2. Amplification de la coagulation (voie intrinsèque)	7
2.3. Génération de la thrombine et formation de la fibrine	7
2.4. Des mécanismes de régulation.....	8
3. Fibrinolyse.....	10
II. Spécificités de l'hémostase chez le nouveau-né.....	12
1. Hémostase primaire	12
2. Coagulation plasmatique.....	15
2.1. Facteurs vitamine K-dépendants.....	16
2.2. Facteurs du système contact.....	16
2.3. Facteurs V et VIII	17
2.4. Fibrinogène et facteur XIII	18
2.5. Inhibiteurs de coagulation.....	18
3. Fibrinolyse.....	21
III. Rôle du foie dans l'hémostase	22
 DEUXIEME PARTIE : LES EXPLORATIONS DE L'HEMOSTASE..	24
I. Evaluation clinique de l'hémostase	25
-L'interrogatoire	25
II. Explorations biologiques	27
1. Exploration de l'hémostase primaire	27
1.1. Le temps de saignement.....	27
1.2. La numération plaquettaire	30
1.3. Les tests fonctionnels	30
2. Exploration de la coagulation	30
2.1. Temps de céphaline + Activateur	34
2.3. Le temps de thrombine et dosage du fibrinogène.....	37
2.4. Le temps de reptilase	39
2.5. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation.....	39

3. Les tests explorant la fibrinolyse	39
3.1. Les tests globaux	39
3.1.1. Le test de von Kaulla :	39
3.1.2. Le dosage du fibrinogène.....	40
3.1.1. Le dosage des PDF et des D-Dimères	40
3.2. Les tests spécifiques.....	41
3.2.1. Le dosage du plasminogène.....	41
3.2.2. Le dosage de l'α2-antiplasmine :.....	41
3.2.3. Le dosage de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI 1)	41
III. Spécificités chez le nouveau-né	42
1. Evaluation clinique de l'hémostase.....	42
2. Evaluations biologiques	43

TROISIEME PARTIE:PATHOLOGIE HEMORRAGIQUE

CHEZ LE NOUVEAU –NE	45
I. Pathologies de l'hémostase primaire	46
1. Thrombopénies néonatales	46
2. La Maladie de Willebrand	47
3. Les thrombopathies constitutionnelles et acquises	48
II. Pathologies constitutionnelles de la coagulation	51
1. L'hémophilie	51
2. Les déficits rares de la coagulation	53
2.1. Le déficit en fibrinogène (ou facteur I).....	53
2.2. Le Déficit en facteur V.....	54
2.3. Le déficit en facteur VII.....	54
2.4. Le déficit en facteur XI	55
2.5. Le déficit en facteur XIII	56
2.6. Les déficits associés	57
2.6.1. Le déficit combiné en facteur V et VIII	57
2.6.2. Le déficit en facteurs II, VII, IX et X	57
III. Pathologies acquises de la coagulation	59
1. Déficit en vitamine K et maladie hémorragique du nouveau-né	59
2. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD)	62
CONCLUSION.....	64

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

L'hémostase met en jeu différentes cellules circulantes ou vasculaires et des protéines qui assurent le maintien de la fluidité sanguine empêchant la survenue d'hémorragie ou de thrombose .Ainsi, après une lésion spontanée ou provoquée, tous ces acteurs permettent la formation d'un thrombus obstruant la plaie.

L'hémostase est un système dynamique qui évolue progressivement au cours de la vie fœtale, puis après la naissance au cours de l'enfance jusqu'à atteindre l'état physiologique adulte.

Chez le fœtus et le nouveau-né existe une balance hémostatique équilibrée, même si elle se situe à un niveau plus faible que chez l'adulte et la connaissance de ces spécificités nous permet de mieux comprendre certaines pathologies hémorragiques et thrombotiques périnatales.

PREMIERE PARTIE :

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET SES SPECIFICITES

CHEZ LE NOUVEAU-NE

I-Physiologie de l'hémostase :

L'hémostase peut être subdivisée en trois phases, bien qu'en réalité ces stades soient intriqués : l'hémostase primaire, qui aboutit à la formation du "thrombus blanc", constitué d'agrégats plaquettaires, destiné à obturer la brèche vasculaire; la coagulation, correspondant à l'activation des différentes protéines de la coagulation, qui permet la consolidation de l'agrégat plaquettaire par de la fibrine ; la fibrinolyse grâce à laquelle la dissolution du caillot s'opère, rétablissant ainsi la fluidité sanguine [1].

1. Hémostase primaire :

L'hémostase primaire fait intervenir le vaisseau, les plaquettes, le facteur Willebrand et le fibrinogène.

1.1. Une vasoconstriction du vaisseau ou temps vasculaire :

Après une lésion vasculaire, l'hémostase primaire est favorisée par une vasoconstriction immédiate du vaisseau lésé, réduisant ainsi son calibre, ralentissant le débit sanguin et diminuant les pertes sanguines, ce qui favorise les interactions entre plaquettes et endothélium. [1]

1.2. Les plaquettes et le facteur Willebrand :

L'endothélium vasculaire n'est pas thrombogène à l'état basal. Une lésion vasculaire permet le contact entre les plaquettes et le sous-endothélium thrombogène en raison de sa composition (collagène et structures microfibrillaires).

Le facteur Willebrand (VWF) est une molécule multimérique de très haut poids moléculaire synthétisée par la cellule endothéliale et le mégacaryocyte. Sa liaison au collagène induit une modification conformationnelle de ce VWF, permettant sa liaison à la glycoprotéine plaquettaire GPIb-IX-V [2]. Les plaquettes adhèrent ainsi au sous-endothélium par l'intermédiaire du FvWD. Cette adhésion déclenche l'activation de la plaquette.

Les plaquettes deviennent alors sphériques et forment des pseudopodes ; les granules plaquettaires se regroupent et fusionnent, puis libèrent leur contenu dans le milieu sanguin (réserves d'ADP, ATP et sérotonine des granules denses, protéines de la coagulation des granules α). L'activation plaquettaire se traduit également par un remaniement des phospholipides membranaires (les phospholipides anioniques présents dans le feuillet interne de la membrane de la cellule au repos, essentiels au processus de coagulation, sont transportés en surface), ainsi que par l'activation du complexe GPIIb-IIIa.

1.3. La formation d'agrégats plaquettaires:

Le complexe GPIIb-IIIa sert de ligand au FvWD et au fibrinogène. Ces deux protéines permettent, en liant les plaquettes entre elles, la formation d'agrégats plaquettaires [3]. Les produits sécrétés (ADP, sérotonine), ou formés (thromboxane A₂) lors de l'activation des plaquettes ont leurs propres récepteurs spécifiques à la surface des plaquettes : ils se fixent sur les plaquettes qui passent à proximité et les recrutent, amplifiant le processus d'activation plaquettaire [4]. De plus, la thrombine, produite au terme des réactions de la coagulation qui se déroulent à la surface des plaquettes, est elle-même un puissant agent pro-agrégant, promoteur de l'accroissement du thrombus plaquettaire.

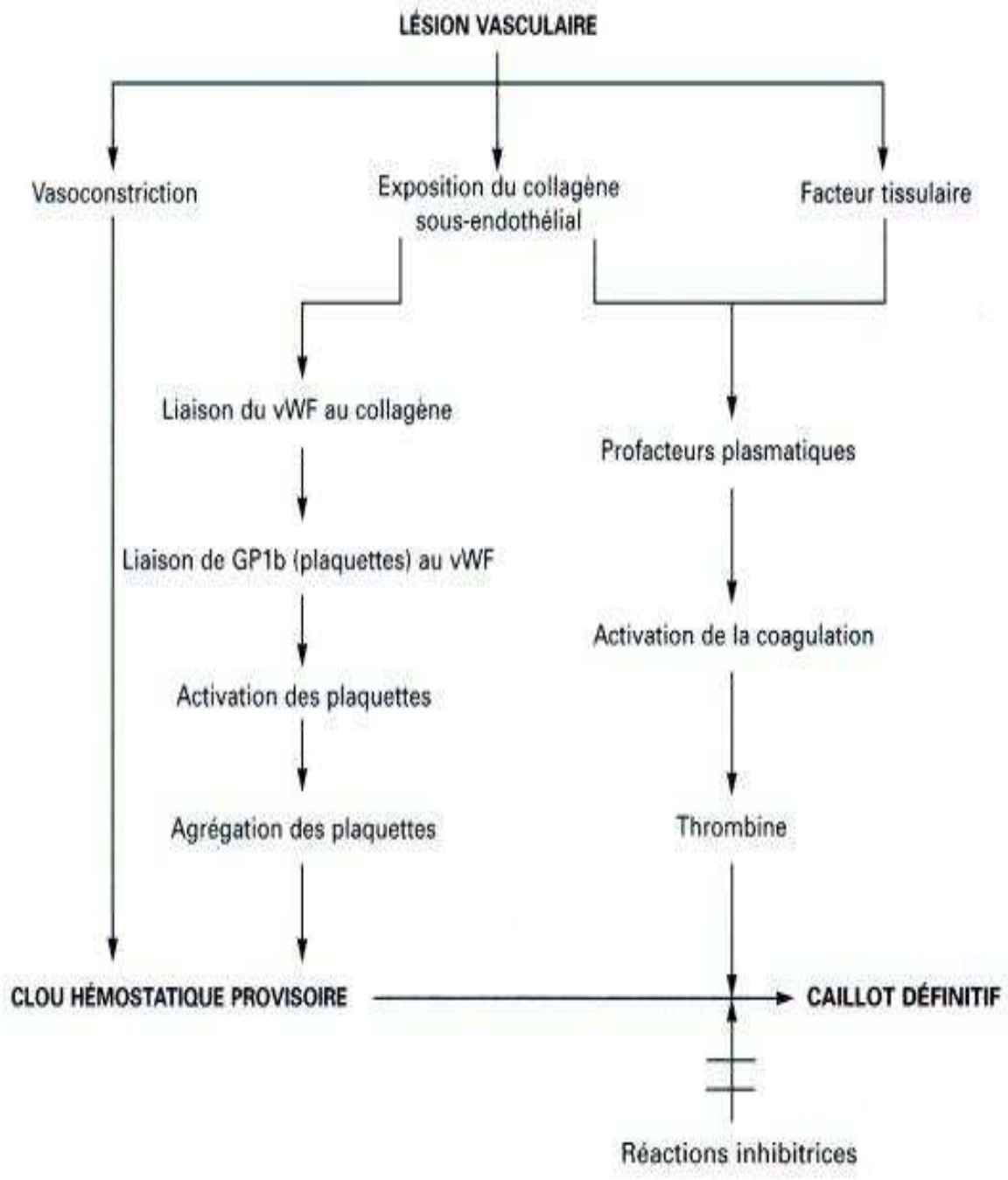


Figure 1 : schéma simplifié de l'hémostase primaire [5].

2. Coagulation plasmatique :

2.1. Initiation de la coagulation (voie extrinsèque) :

Une lésion vasculaire libère le facteur tissulaire (FT) qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation. Ce complexe FT/FVIIa active préférentiellement le facteur X, mais aussi le facteur IX (permettant une interaction entre les deux voies extrinsèque et intrinsèque) [1-6].

2.2. Amplification de la coagulation (voie intrinsèque) :

Cette voie fait intervenir les facteurs contacts : le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui se fixent sur les surfaces chargées électro-négativement [6].

La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse. Le facteur XIIa active le facteur XI. Celui-ci active, en présence de calcium, le facteur IX, qui lui-même, complexé avec le facteur VIIIa, active le facteur X. Le facteur Xa est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque. La prékallicréine (PK) transformée en kallicréine par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XIIa [7].

2.3. Génération de la thrombine et formation de la fibrine :

Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Les traces de thrombine produites activent le facteur VIII et le facteur V, amplifiant ainsi la génération de thrombine. La formation du caillot correspond à la transformation

du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII [8].

2.4. Des mécanismes de régulation :

L'antithrombine inhibe les protéines activées de la coagulation : IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. La thrombomoduline capte la thrombine libre et inhibe ses fonctions coagulantes. De plus, ce complexe active la protéine C. La protéine C activée, en présence de son cofacteur, la protéine S, inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa. La protéine C et la protéine S sont vitamine K-dépendantes.

La voie extrinsèque de la coagulation est régulée par le TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Le TFPI forme un complexe avec le complexe FT/FVIIa et le facteur Xa, limitant ainsi la génération de facteur Xa [9].

Tableau I : Facteurs et protéines de la coagulation [10].

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
Facteurs de la coagulation				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccélélerine	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
Facteur tissulaire		Récepteur VIIa	Multicellulaire	
Facteurs inhibiteurs				
Antithrombine		Inhibiteur	Foie	
Protéine C		Zymogène	Foie	+
Protéine S		Cofacteur	Foie	+
Thrombomoduline		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

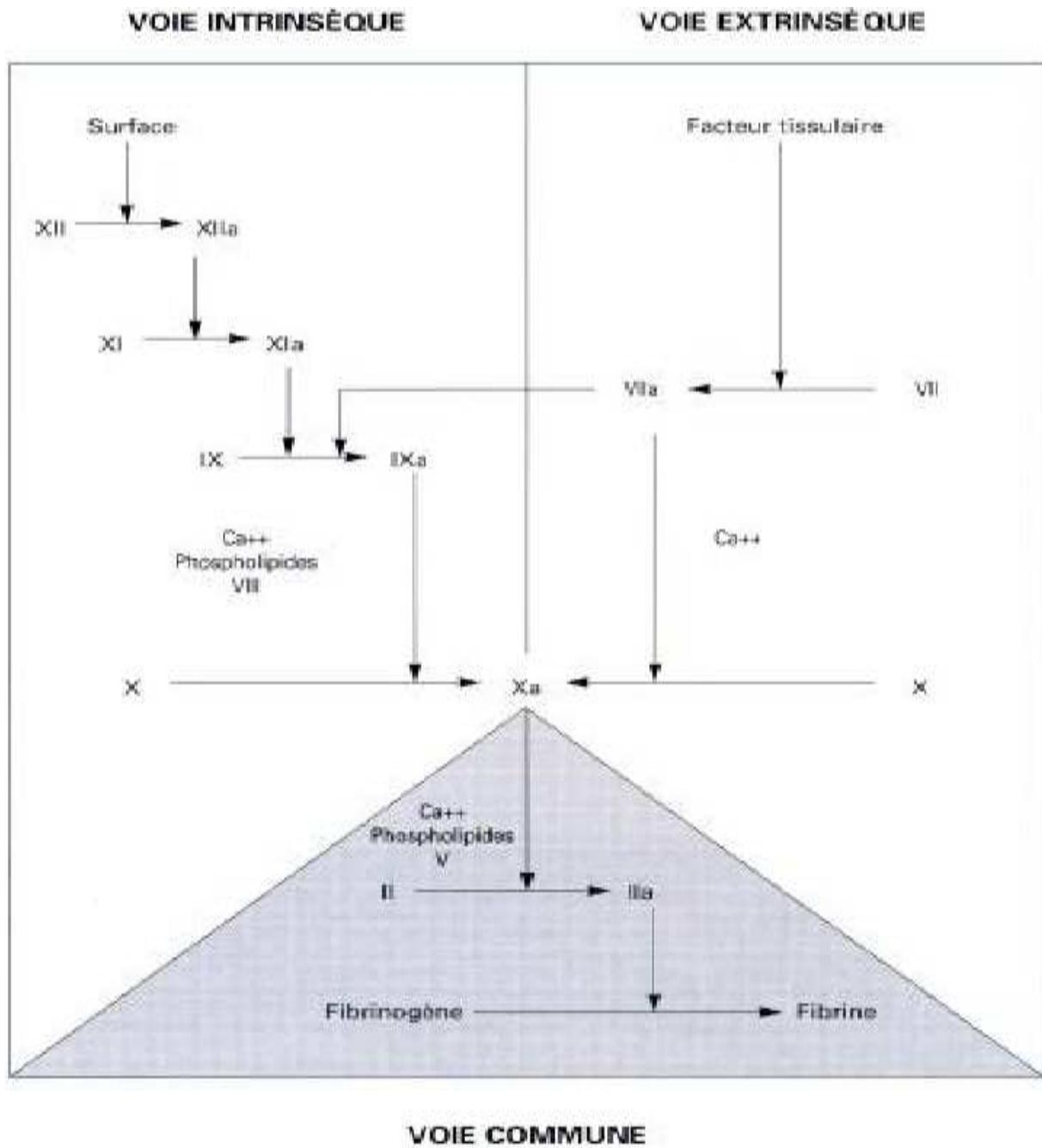


Figure 2 : Schéma général de la coagulation [5]

3. Fibrinolyse :

La fibrinolyse est un processus physiologique qui permet la dissolution du caillot de fibrine formé lors de la coagulation plasmatique :

- Le caillot hémostatique ne joue qu'un rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire sont restaurées par le processus de cicatrisation, il doit disparaître.
- La fibrine fixe de façon spécifique le plasminogène et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Le complexe trimoléculaire accélère la vitesse de réaction entre le t-PA et le plasminogène. La plasmine, formée au contact de la fibrine, entraîne sa protéolyse en produits de dégradation de la fibrine (PDF).

Le réseau de fibrine, qui relie les plaquettes entre elles et à la paroi vasculaire, est ainsi progressivement dégradé [11].

Il existe des systèmes inhibiteurs de la fibrinolyse, notamment l' α_2 antiplasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) [12].

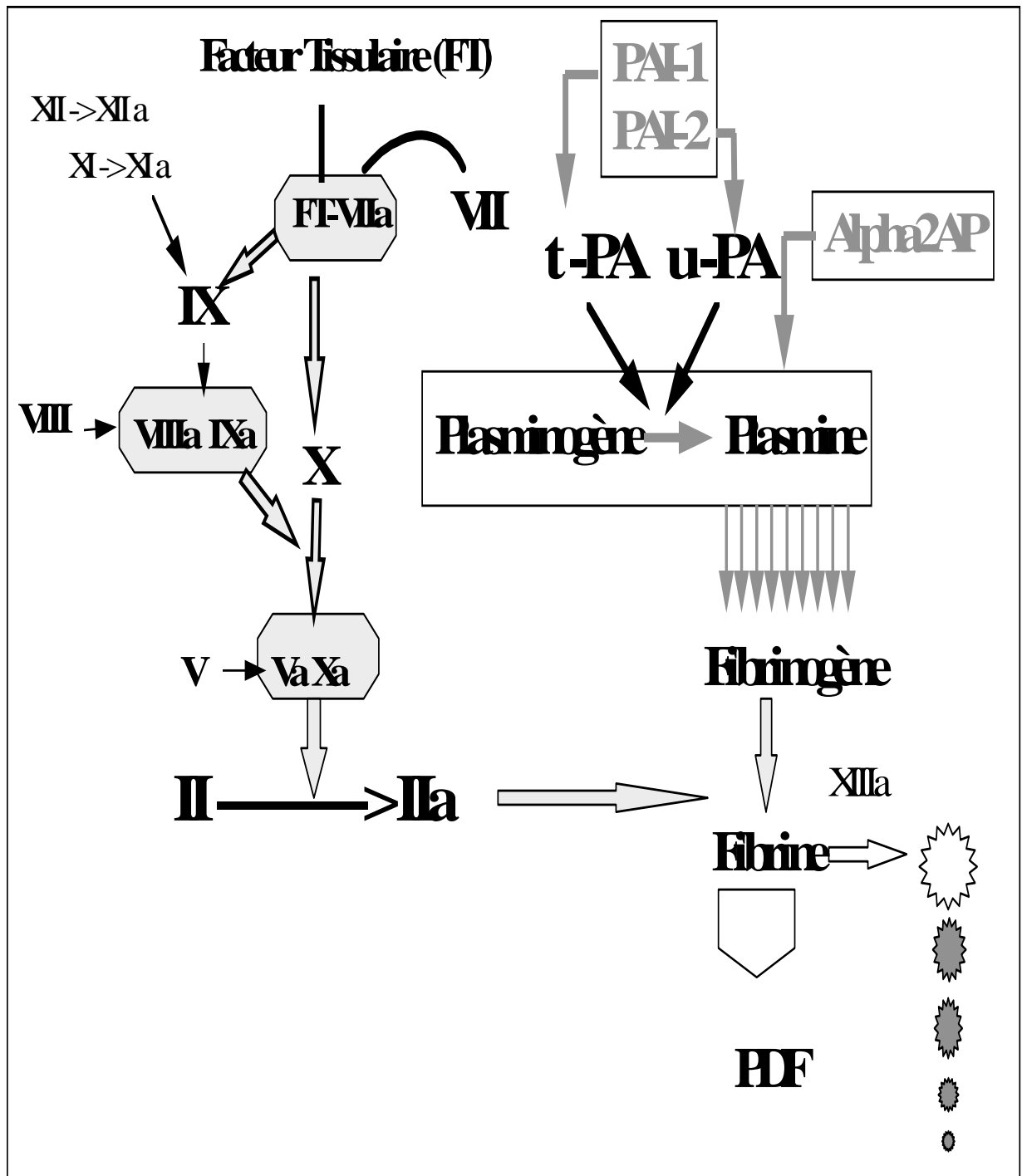


Figure 3 : Schéma de la fibrinolyse [5].

II. Spécificités de l'hémostase chez le nouveau-né :

1. Hémostase primaire :

Chez le fœtus normal, la mégacaryocytopoïèse permet, dès la quinzième semaine de vie intra-utérine, de libérer dans la circulation un nombre de plaquettes comparable à celui de l'adulte. Ainsi, le nombre des plaquettes est normal entre 18 et 35 semaines de grossesse, compris entre 200 et 300 g/l et stable jusqu'à la naissance.

Morphologiquement, les plaquettes fœtales et néonatales ont un volume similaire à celui mesuré chez l'adulte, sauf durant le premier trimestre, où elles peuvent être plus grandes et contenir moins de granules aux stades les plus précoces du développement.

En cytométrie de flux et à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, il a été montré que, dès la 18^{ème} semaine de grossesse, l'expression membranaire de GPIIb-IIIa (α Ib β 3), récepteur du fibrinogène et de GPIb fixant le VWF, est comparable à celle de l'adulte. De même, deux des antigènes les plus souvent impliqués dans les thrombopénies néonatales allo-immunes, HPA-1a (PLA1) et HPA-3a (BAKa), sont normalement exprimés par les plaquettes du fœtus humain sain [13].

Tableau II : Réaction d'immunofluorescence entre les anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes et les glycoprotéines plaquettaires (résultat en Unités d'Intensité) [14].

	Plaquettes fœtales (moyenne \pm IDS)	Plaquettes adultes (moyenne \pm IDS)
Antigène HPA-1a	433 \pm 30	427 \pm 13,5
Antigène HPA-3a	441,5 \pm 25	459 \pm 15
Glycoprotéines		
GP IIb IIIa, IgG	427 \pm 23	420 \pm 30
GP IIb IIIa, AP-2	459,5 \pm 8,5	498 \pm 11
GP IIIa, AP-3	536 \pm 14	515 \pm 13
GP Ib, AN5 I	491,5 \pm 14	426,5 \pm 9
GP Ib, 6D I	479 \pm 15	443 \pm 8,7

Sur le plan fonctionnel, les plaquettes fœtales normales n'agrègent pas à l'adrénaline, mais les autres inducteurs tels que l'ADP, le collagène, l'acide arachidonique et la thrombine induisent une réponse subnormale et comparable à celle du nouveau-né. La diminution relative de l'agrégation plaquettaire à la naissance ne semble néanmoins retrouvée que si les plaquettes sont étudiées en PRP (plasma riche en plaquettes). En sang total, l'agrégation plaquettaire néonatale est en effet comparable à celle de l'adulte, bien qu'un déficit d'activation ait été objectivé en cytométrie de flux [15].

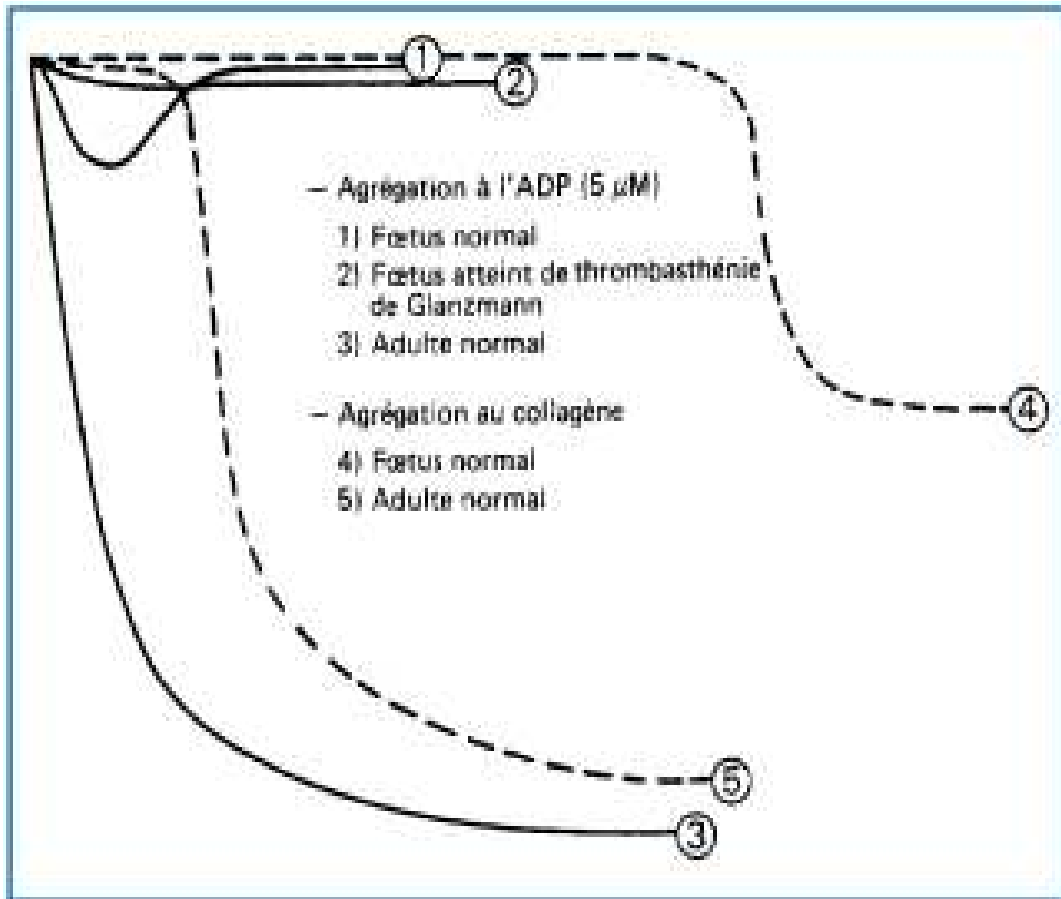


Figure 4 : Agrégation plaquettaire fœtale [14].

Chez le fœtus, les concentrations plasmatiques en VWF sont similaires, dès la 20e semaine de gestation, à celles de l'adulte, mais à la naissance, elles sont souvent plus élevées. De plus, chez le nouveau-né, l'aptitude du VWF à lier le collagène est plus importante, grâce aux multimères de haut poids moléculaire plus abondants, ce mécanisme pouvant contribuer à une hémostase primaire plus efficace et expliquer les temps de saignements plus courts mesurés à ce stade de la vie.

2. Coagulation plasmatique :

Tout au long de la vie intra-utérine, les taux d'activateurs et d'inhibiteurs de la coagulation plasmatique évoluent de façon dynamique jusqu'à la naissance [16]. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte [17].

Néanmoins, la génération de thrombine étudiée en présence de thrombomoduline, récepteur endothélial de la thrombine qui active la protéine C, est comparable chez le nouveau-né sain et l'adulte [18], confirmant l'existence à cet âge de la vie d'une balance hémostatique bien équilibrée.

Tableau III : Activateurs de la coagulation chez le fœtus (activité exprimée en % de l'activité adulte \pm 1DS) [14].

Facteur	Valeurs en %
Fact. I (Fibrinogène)	40 \pm 15
II (Prothrombine)	12 \pm 3
V (Proaccélélerine)	47 \pm 10
VII (Proconvertine)	28 \pm 5
VIII (Anti-Hémophilique A)	40 \pm 12
vWF :Ag (Facteur Willebrand)	60 \pm 13
vWF :RCF (Cofacteur de la Ristocétine)	58 \pm 15
IX (Anti-hémophilique B)	9 \pm 3
X (Stuart)	21 \pm 3
XI (Rosenthal)	11 \pm 2
XII (Hageman)	22 \pm 3
PK (Prékallicréine)	19 \pm 2
XIII (Facteur Stabilisant de la Fibrine)	30 \pm 5
Plasminogène	24 \pm 15

2.1. Facteurs vitamine K-dépendants

Entre la 20^{ème} et la 30^{ème} semaine d'aménorrhée, les taux de facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX et X, sont stables, compris entre 10 % pour le facteur IX et 30 % pour le facteur VII. Ces taux augmentent ensuite au cours des dix dernières semaines de la vie intra-utérine, avec la naissance des valeurs de 30 à 50 % [19], qui ne seront identiques à celles de l'adulte qu'après 6 mois de vie. Deux causes peuvent expliquer ces faibles taux, le déficit en vitamine K et l'immaturation hépatique. La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase hépatocytaire qui assure la gamma-carboxylation des facteurs II, VII, IX, X, et des protéines C et S. Ainsi, sont mis en place les résidus d'acide

α - carboxyglutamique (GLA) indispensables à l'accrochage de ces protéines en présence de calcium aux phospholipides anioniques, ce processus étant nécessaire à une cinétique enzymatique et à une coagulation normale [20]. La seule source de vitamine K pour le fœtus est maternelle mais, le transfert materno-fœtal de cette vitamine reste faible [21]. À la naissance, l'enfant présente donc un taux sérique de vitamine K1 très bas avec de faibles réserves [22]. Cependant, chez le nouveau-né sain, l'activité et le taux antigénique des protéines vitamine K-dépendantes sont très comparables et aucune molécule non γ - carboxylée de facteur II n'est détectée. La vitamine K est, chez le nouveau-né sain tout comme chez le fœtus, suffisamment abondante au sein des microsomes hépatiques pour permettre la synthèse de protéines physiologiquement actives, même si elles sont produites en quantités plus faibles.

2.2. Facteurs du système contact :

Les concentrations des quatre protéines du système contact sont basses et évoluent peu entre la 19^e (15 %), et la 38^e semaine d'aménorrhée (20-25 %), avec à la naissance des valeurs d'environ 35 % pour la PK, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI et de 70 % pour le facteur XII. Ces faibles taux contribuent nettement à l'allongement du TCA chez le nouveau-né [16].

2.3. Facteurs V et VIII :

Les facteurs V et VIII sont les cofacteurs enzymatiques des sérine-protéases Xa et IXa [23]. Chez le fœtus, leur taux reste faible jusqu'à la 30^e semaine d'aménorrhée (30 %), augmentant ensuite régulièrement pour atteindre

à la naissance des valeurs proches de celles de l'adulte [8].

2.4. Fibrinogène et facteur XIII :

La concentration du fibrinogène augmente régulièrement au cours de la vie fœtale avec, à la naissance, des taux équivalents aux normes basses de l'adulte sain [8]. Toutefois, la quantité de fibrinogène fonctionnel est constamment inférieure à son taux antigénique, même chez le nouveau-né pour lequel un allongement du temps de thrombine est toujours retrouvé.

L'existence d'un fibrinogène « fœtal » est vraisemblable avec un trouble de la polymérisation lié à un excès relatif en acide sialique. De fait, il a été démontré qu'un variant du fibrinogène (Fib420) était présent en plus grande quantité chez le nouveau-né [24] mais avec des conséquences fonctionnelles non identifiées.

Le taux de facteur XIII, stable entre la 19^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (environ 30 %), augmente au cours des dix dernières semaines de la gestation, avec à la naissance, des valeurs très proches de celles de l'adulte.

2.5. Inhibiteurs de coagulation :

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

L'antithrombine III et le cofacteur II de l'héparine augmentent régulièrement au cours de la vie fœtale pour atteindre à la naissance une valeur de 50 %, les taux de l'adulte n'étant atteints qu'à l'âge de 3 mois. En revanche, l'alpha-2 macroglobuline est plus élevée au cours de la vie fœtale, avec même, à la naissance, des taux supérieurs à ceux de l'adulte. Ce taux augmente encore en

période post-natale, avec à l'âge de six mois une valeur deux fois supérieure à celle de l'adulte, cette élévation persistant jusqu'à l'âge de 18 ans [17]. Pendant cette période de la vie, le rôle de l'alpha-2 macroglobuline pour inhiber la thrombine est donc probablement majeur, permettant ainsi, dès la période fœtale et néonatale, un niveau global d'inhibition équivalent à celui de l'adulte. De plus, chez le nouveau-né, des taux circulants élevés de dermatane sulfate assureraient une inhibition plus importante de la thrombine par le cofacteur II de l'héparine.

En revanche, les systèmes inhibant la génération de thrombine sont plus faiblement représentés pendant les périodes fœtale et néonatale. Les taux de la protéine C et de son cofacteur, la protéine S, synthétisés par le foie en présence de vitamine K, sont très bas chez le fœtus, entre 10 et 16 % pour la protéine C et 16 et 20 % pour la protéine S. A la naissance, ils atteignent des valeurs entre 30 et 40 %, évoluant peu pendant les six premiers mois de vie. Chez l'adulte, la protéine S circule librement dans le plasma (40 % de la protéine S totale), seule forme active comme cofacteur de la protéine C ou liée, et donc sous une forme inactive, à la C4b-BP (ou C4b binding protein, régulatrice du complément) (60 % de la protéine S totale). Chez le fœtus et le nouveau-né, la protéine S circule essentiellement sous forme libre et donc active, et cet équilibre différent de celui de l'adulte peut être expliqué par les faibles taux de la C4b-BP (binding protein) [25].

Durant le dernier mois de vie intra-utérine et dans les heures qui suivent l'accouchement, d'importantes modifications de l'hémostase sont observées [26], liées à une maturation hépatocytaire, avec une augmentation plus rapide et plus importante du taux de la plupart des protéines de la coagulation.

Tableau IV: Inhibiteurs de la coagulation chez le fœtus (activité exprimée en % de l'activité adulte \pm 1DS) [14].

Facteur	Valeurs en %
Antithrombine III	30 \pm 3
Activité anticoagulante	24 \pm 2
Activité antigénique	24 \pm 3
Alpha2-macroglobuline	18 \pm 4
Alpha2-antiplasmine	61 \pm 6
Alpha I-antitrypsine	40 \pm 4
HC II* (cofacteur de l'héparine)	30 \pm 6
Fibronectine	40 \pm 10
Protéine C	11 \pm 3
Protéine S (totale)	13 \pm 2
(Libre)	24 \pm 2
(Liée)	1 \pm 1

Les valeurs moyennes présentées (Tableau) sont des valeurs obtenues essentiellement sur des fœtus prélevés entre 22 et 28 semaines d'aménorrhée.

3. La fibrinolyse :

Pendant la vie fœtale, le système de la fibrinolyse est encore immature mais les taux des activateurs et des inhibiteurs sont stables et les variations les plus importantes ne surviennent qu'au moment de la naissance et en période post-natale [27].

Les inhibiteurs de la plasmine : α 2-antiplasmine, α 2-macroglobuline et antitrypsine ont des taux proches de 40 % chez le fœtus et augmentent très significativement à la naissance avec, chez le nouveau-né, des taux d' α 2-macroglobuline supérieurs à ceux de l'adulte.

De plus, les taux de TAFI (thrombin activable fibinolysis inhibitor), carboxypeptidase diminuant les effets du t-PA sur le caillot de fibrine, sont plus élevés dans le sang du nouveau-né [28].

III-Rôle du foie dans l'hémostase :

Le foie exerce de multiples fonctions à l'égard de l'hémostase :

- Synthèse par l'hépatocyte d'une dizaine de protéines coagulantes.
- Synthèse du facteur VIII par les cellules endothéliales des sinus hépatiques.
- Rôle des sels et voies biliaires dans l'absorption de la vitamine K liposoluble.
- Protection contre la coagulation intravasculaire et la fibrinolyse excessive :

a-par la synthèse de protéines anticoagulantes(C, S, antithrombine III) et fibrinolytique (plasminogène)

b-par l'élimination par les histiocytes (cellules de Kupffer) des produits d'activation de la coagulation [29].

➤ **L'immaturité hépatique néonatale :**

L'immaturité du foie, plus marqué chez le prématuré, constitue la lésion hépatique néonatale la plus fréquente. De plus, elle aggrave ou prédispose à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et à la maladie hémorragique du nouveau-né [29].

Hémostase : rôle du foie

Synthèse

Protéines de la coagulation et de la fibrinolyse
sauf facteur Willebrand et tP A

Épuration

Facteurs de coagulation activés/inhibiteurs
tP A, PDF, D-dimères

Régulation

Risque hémorragique



CIV

Figure 5 : Rôle du foie dans l'hémostase [30].

DEUXIEME PARTIE :
LES EXPLORATIONS DE L'HEMOSTASE :

I. Evaluation clinique de l'hémostase :

Il est indispensable de détecter les patients susceptibles de présenter des désordres de l'hémostase avant toute intervention chirurgicale.

Pour ce faire, il est essentiel qu'un interrogatoire précis soit réalisé, qu'un examen clinique attentif soit pratiqué et qu'il soit prescrit au patient certains examens de laboratoire.

➤ L'interrogatoire et l'examen clinique:

C'est une étape cruciale. Bien mené, il peut être considéré comme un des meilleurs « tests » de dépistage du risque hémorragique [31].

L'interrogatoire doit mettre en évidence les antécédents hémorragiques personnels du patient, leurs conditions d'apparition, leur caractère spontané ou provoqué, leur fréquence, leur siège et leur éventuelle aggravation après une prise d'aspirine. Concernant l'hémostase primaire, il est classique de rechercher des hémorragies de type cutanéomuqueux : purpura, saignement prolongé à la coupure, épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies, hémorragies digestives, qui sont les éléments du syndrome hémorragique habituellement observés. La réalité et la gravité d'un syndrome hémorragique sont souvent difficiles à estimer, il faut donc s'informer sur l'existence d'éléments objectifs tels que anémie, supplémentation martiale, une hospitalisation ou de toute notion de transfusion sanguine. Dans les antécédents chirurgicaux et obstétricaux, il faut s'informer sur le nombre d'interventions ayant entraîné des complications hémorragiques (notion de reprise chirurgicale, transfusion, réanimation...), mais également le nombre d'actes vulnérants sans complication [32].

L'histoire hémorragique familiale est tout aussi importante puisqu'elle peut mettre parfois en avant une notion de maladie héréditaire. Il est très utile d'établir un arbre généalogique en notant le type d'hémorragie observé, le caractère spontané ou provoqué et bien entendu, les éventuelles anomalies déjà établies.

L'interrogatoire doit également tenir compte du contexte médical général du patient et mettre en évidence toute pathologie susceptible d'entraîner une anomalie de l'hémostase primaire (malnutrition, maladie hématologique, insuffisance hépatique...). Enfin, il est nécessaire de noter les prises médicamenteuses du patient au moment du prélèvement, ainsi que durant les dix jours précédant le bilan.

II. Explorations biologiques (examens complémentaires) :

1. Exploration de l'hémostase primaire :

1.1. Le temps de saignement (TS):

Il s'agit de la pierre angulaire de l'exploration de l'hémostase primaire, et il est défini comme le temps nécessaire à l'arrêt spontané d'un saignement provoqué par une petite coupure superficielle [33].

Il explore les différents éléments concourant à l'hémostase primaire, soit les plaquettes, la paroi vasculaire et le VWF.

La standardisation des techniques par des procédés à usage unique a amélioré la fiabilité de ce test qui s'effectue classiquement, selon la méthode décrite initialement par Ivy, par une incision cutanée superficielle au niveau de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mmHg. Dans ces conditions, le TS se situe entre 4 et 8 minutes.

La méthode de Duke, technique abandonnée car peu reproductible, correspondait au vaccino-style du lobe de l'oreille.

La normale : de 2 à 4 minutes.

Actuellement, la mesure du temps d'occlusion (TO) sur l'automate Platelet Function Analyzer (PFA-100®) tend à prendre une place importante. Ce test permet de reproduire le test du temps de saignement in vitro [34]:

On va simuler une brèche au niveau d'un vaisseau sanguin en utilisant une membrane de collagène avec un trou (150µm de diamètre) par lequel on va aspirer le sang + ADP => formation d'un caillot qui va boucher ce trou. On mesure le temps qu'il faut pour boucher le trou [34].

La normale <110sec.

En outre le TS est allongé par la prise récente de certains médicaments en particulier l'aspirine. Il est donc indispensable de bien interroger les patients

avant de faire un temps de saignement. Il peut être allongé dans les maladies de l'hémostase primaire (thrombopathie, thrombopénie, maladie de Willebrand).

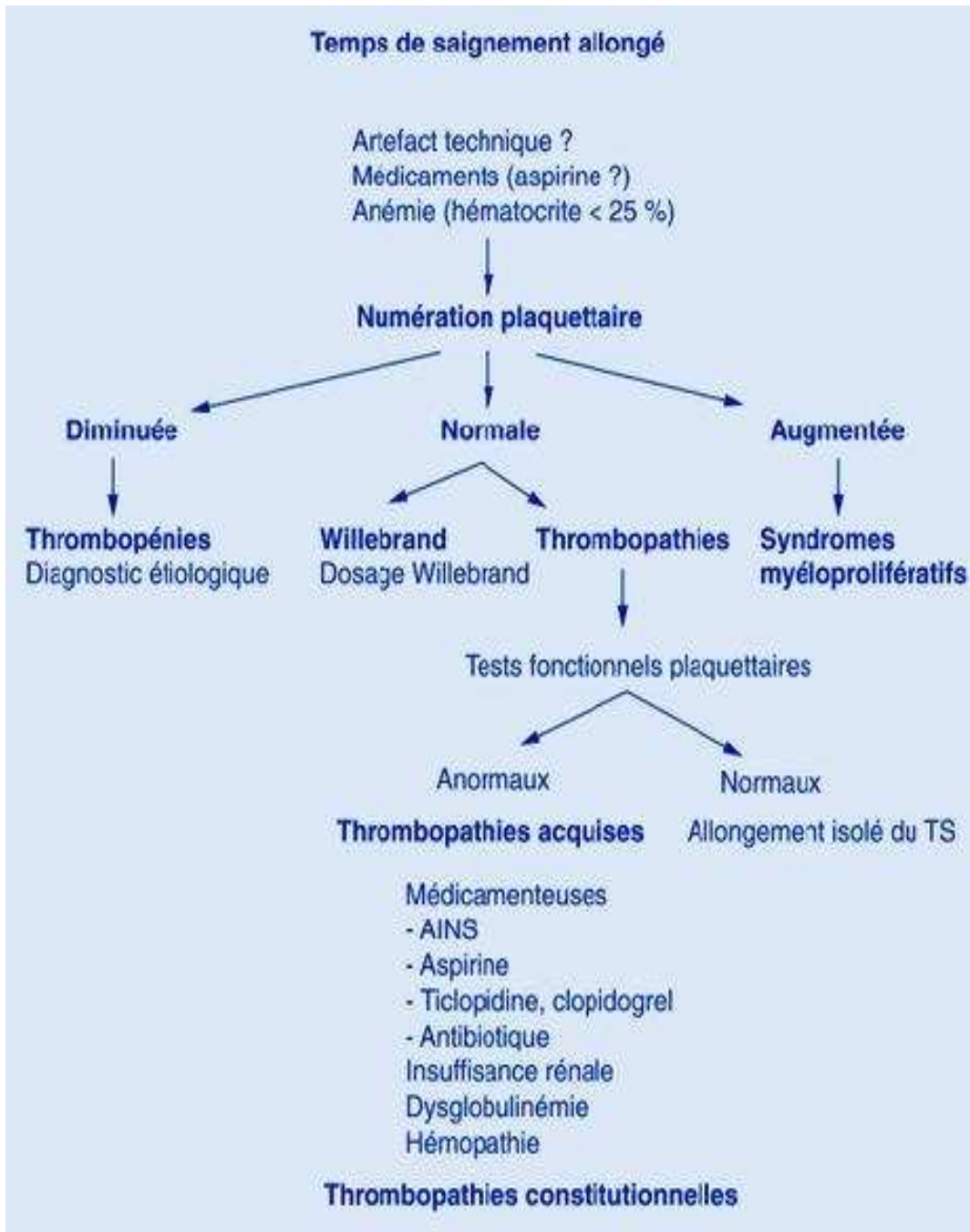


Figure 6 : Allongement du TS [40]

1.2. La numération plaquettaire [35] :

Devant l'apparition d'un syndrome hémorragique, la numération plaquettaire à la recherche d'une thrombopénie précède tout autre test. Rappelons que le taux normal de plaquettes se situe entre 150 et 400 10⁹/l. Un taux supérieur à 30 10⁹/l n'entraîne pas de risque de saignement spontané. La découverte d'une thrombopénie requiert un contrôle sur lame et une nouvelle numération sur anticoagulant citraté, l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) habituellement utilisé pouvant générer une agglutination des plaquettes in vitro, minorant par là le décompte particulière de l'automate. En cas de thrombopénie avérée, la démarche diagnostique s'emploie à retrouver l'étiologie, qu'elle soit centrale par défaut de production médullaire ou bien périphérique par excès de destruction.

1.3. Les tests fonctionnels [33]:

De nombreux tests étudient in vitro les différentes fonctions plaquettaires telles l'adhésion, la sécrétion ou l'agrégation. Ils sont indiqués devant un syndrome hémorragique sans cause évidente avec un TS allongé et une numération plaquettaire habituellement normale, ou modérément abaissée, à la recherche d'une thrombopathie héréditaire. Ils ne sont pas de pratique courante et sont réservés aux laboratoires spécialisés.

2. Exploration de la coagulation :

L'exploration de la coagulation est nécessaire pour apprécier un risque hémorragique. Elle s'inscrit dans le cadre du dépistage d'anomalies de l'hémostase avant un acte vulnérant en lui-même hémorragique, de la recherche

de l'origine d'un symptôme hémorragique, ou encore de l'appréciation du retentissement d'une pathologie (maladies hépatiques, maladies auto-immunes...) sur la coagulation. Deux tests simples, automatisables et peu coûteux, le temps de céphaline + activateur (TCA) et le temps de Quick (TQ), font partie des examens de première intention [36].

2.1. Temps de cephaline + Activateur :

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, célite ou autre) et de calcium. Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. Le résultat peut également être exprimé en rapport malade/témoin [37].

Le TCA explore la voie de la coagulation déclenchée par le contact (voie dite « endogène ») et il est donc fonction de la concentration plasmatique de chacun des facteurs de coagulation impliqués : facteurs de la phase contact (facteurs XII, KHPM, prékallikréine), facteurs XI, IX, VIII, X, V, II et fibrinogène [38] (fig 9).

Il n'explore pas les plaquettes qui sont remplacées par la céphaline, ni le facteur VII.

Seuls les déficits en facteurs VIII, IX et XI sont associés à un risque hémorragique [39].

Les déficits en facteur XII, KHPM et PK sont le plus souvent asymptomatiques.

Le TCA est allongé lorsqu'il dépasse de 6 à 8 secondes le temps du témoin, mais la frontière n'est pas stricte. L'allongement du TCA doit être interprété en fonction du contexte clinique (notion d'antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux, existence d'une maladie associée) et des résultats des examens de coagulation effectués parallèlement (TQ, etc). L'allongement du TCA peut être isolé ou associé à un allongement du TS ou à un allongement du TQ.

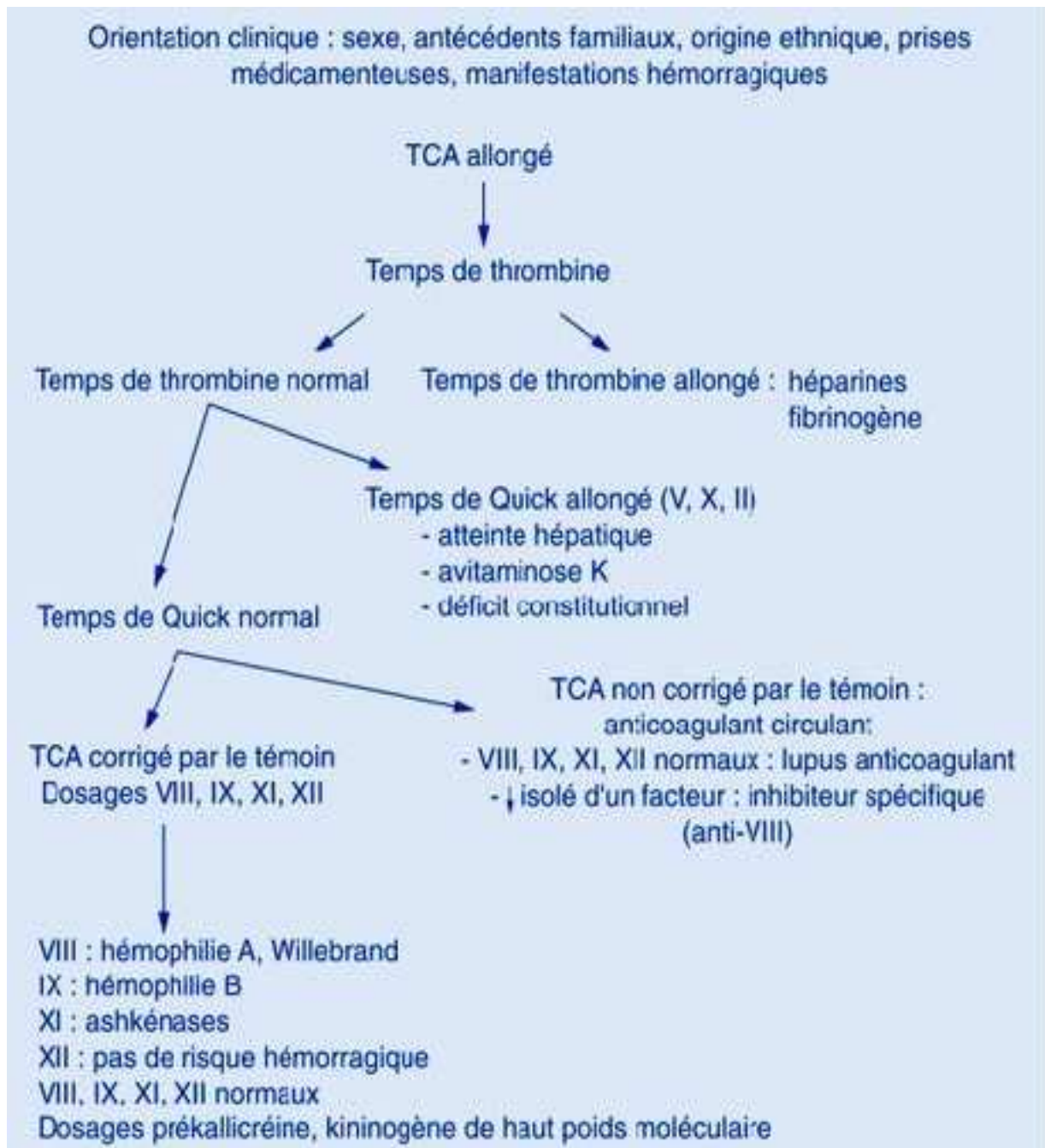


Figure7 : Conduite à tenir devant un TCA allongé [41].

2.2. Le temps de Quick (TQ) :

Le TQ appelé improprement le temps de prothrombine (TP) est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium.

Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs. Le résultat est exprimé en France en pourcentage d'activité, en désignant ce pourcentage sous le nom de taux de prothrombine (TP), terme incorrect. Le pourcentage est calculé en utilisant une courbe d'étalonnage à l'aide de dilutions d'un plasma témoin qui, par définition, correspond à 100 % de la normale. Les valeurs inférieures à 70 % sont considérées comme pathologiques. Un autre mode d'expression est exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K (AVK) : l'international normalized ratio (INR) correspond au rapport du TQ du patient sur celui du témoin, élevé à la puissance ISI (international sensitivity index), cet index définissant la sensibilité du réactif utilisé.

Le TQ explore de façon globale les facteurs de coagulation de la voie exogène de la coagulation (facteurs VII, X, V, II et fibrinogène) [38] (fig 9). Dans les conditions de concentration de facteur tissulaire utilisées, le complexe facteur tissulaire-VIIa active directement le facteur X et non le facteur IX, contrairement à ce qui se passe in vivo : les facteurs IX et VIII ne sont donc pas explorés par le TQ.

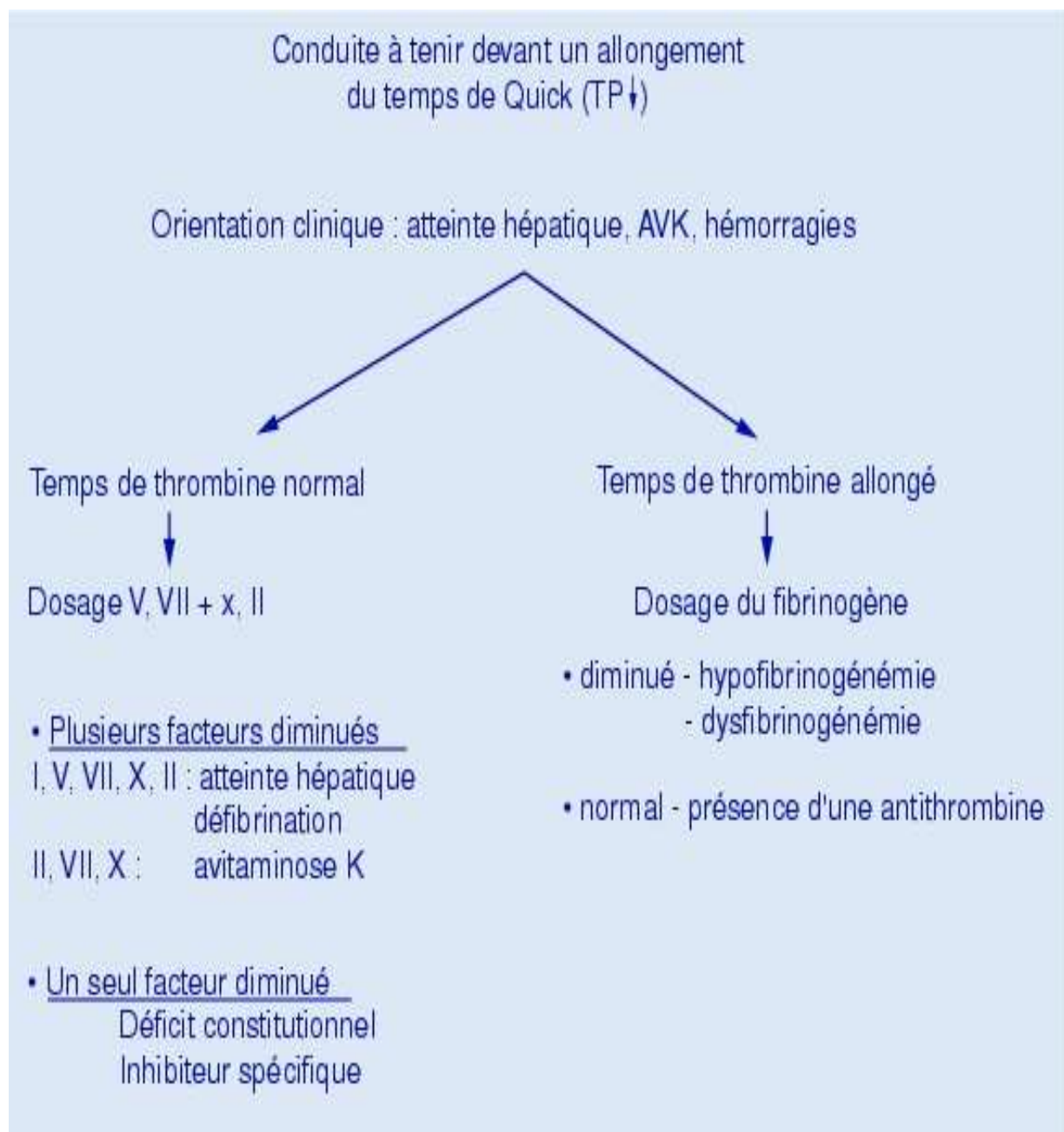


Figure 8 : Conduite à tenir devant un TQ allongé [42].

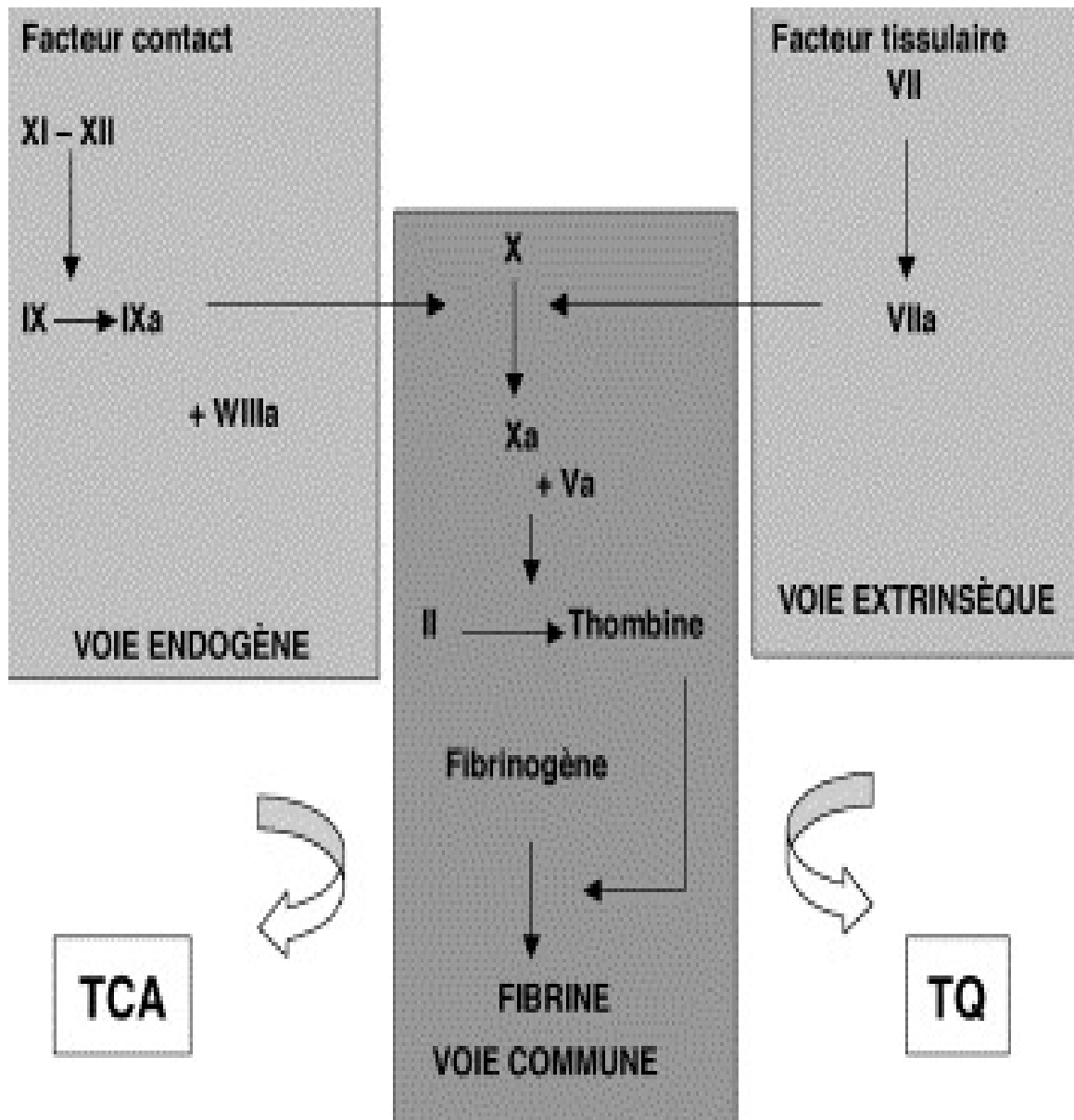


Figure 9 : Exploration in vitro de la coagulation [10]

2.3. Le temps de thrombine et dosage du fibrinogène :

Le temps de thrombine (TT) est la mesure du temps de coagulation d'un plasma après apport d'une quantité connue de thrombine [33].

Le taux de fibrinogène est mesuré par méthode chromométrique de von Clauss [34-39].

La vitesse de coagulation est fonction de la quantité et de la qualité du fibrinogène et de la présence ou non d'inhibiteurs de la fibrinoformation (héparine non fractionnée [HNF], produits de dégradation de la fibrine...). Les résultats sont exprimés en secondes, par référence à un témoin.

Une variante de ce test, utilisant des concentrations élevées de thrombine, permet de mesurer la concentration plasmatique de fibrinogène. Elle est normalement comprise entre 2 et 4 g/L [34].

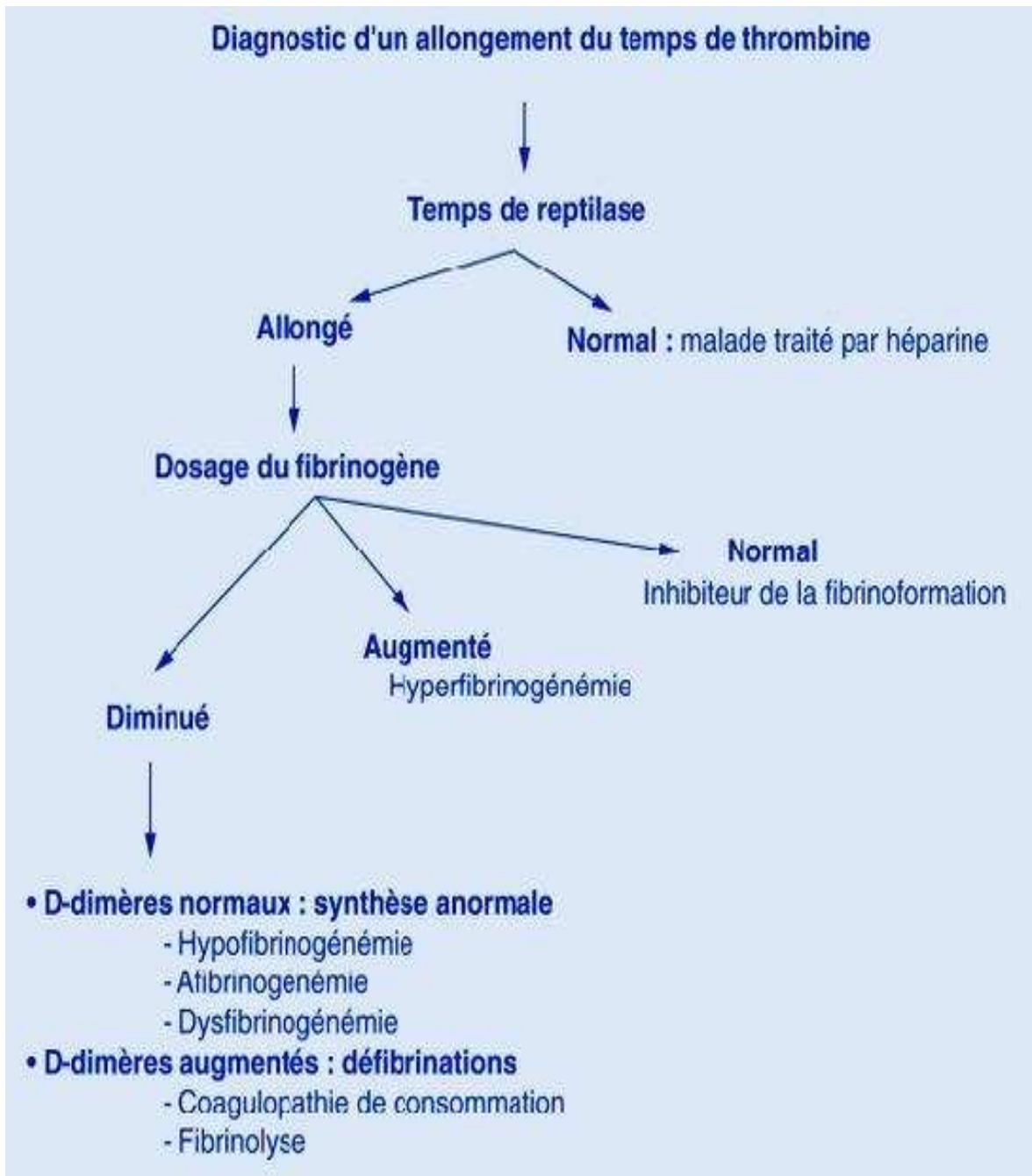


Figure10 : Diagnostic d'un allongement de TT [45].

2.4. Le temps de reptilase :

La reptilase est une enzyme extraite d'un venin de serpent : elle transforme le fibrinogène en fibrine et est insensible à l'héparine à la différence de la thrombine. Ce test, normal en présence d'héparine, permet d'identifier les allongements du TT dus à la présence d'héparine [42].

2.5. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation :

Les dosages des facteurs de coagulation ne sont effectués que lorsque les tests de dépistage (TCA ou TQ) sont anormaux [42]. Tous les facteurs de coagulation peuvent être dosés individuellement. Le dosage est basé sur le pouvoir de correction par le plasma à tester du temps de coagulation d'un plasma dépourvu électivement du facteur de coagulation à mesurer. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la normale [43].

3. Exploration de la fibrinolyse :

3.1. Les tests globaux :

3.1.1. Le test de von Kaulla :

C'est le test de lyse des euglobulines.

Il explore la fibrinolyse en déterminant le temps de lyse du caillot formé à partir d'un plasma déplété en inhibiteurs de la fibrinolyse par précipitation en milieu acide.

La normale est supérieure à 3 heures.

Le raccourcissement du temps de lyse est grossièrement proportionnel à l'intensité du syndrome fibrinolytique (donc du syndrome hémorragique) [44].

3.1.2. Le dosage du fibrinogène :

Il est habituellement réalisé par la technique chromométrique de von Clauss [34-39]. Il permet de juger du débordement systémique de l'activité fibrinolytique et apprécie l'importance de la fibrinogénolyse.

La normale se situe entre 2,5 et 4g/L.

Ce dosage permet de juger du débordement de l'activité fibrinolytique comme la CIVD [47].

3.1.1. Le dosage des PDF et des D-Dimères :

Les PDF regroupent les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.

Leur augmentation peut être le reflet d'une hypercoagulation.

Les D-Dimères ne peuvent provenir que par la protéolyse par la plasmine de fibrine polymérisée.

Les méthodes de dosages couramment utilisées recourent à des anticorps anti-PDF ou anti-D-Dimères.

Le dosage de PDF doit se faire dans le plasma après coagulation complète, car les anti-PDF réagissent avec le fibrinogène.

Par contre les anti-D-Dimères sont spécifiques des PDF et peuvent être dosés dans le plasma [29].

Ces dosages permettent de distinguer la fibrinogénolyse et la fibrinolyse dans leur individualité ou leur association [46].

3.2. Les tests spécifiques :

3.2.1. Le dosage du plasminogène :

Méthode amidolytique sur substrat synthétique en deux étapes :

- ❖ Un excès d'activateur (streptokinase) est ajouté au plasma dilué contenant le plasminogène à doser. Il y a formation d'un complexe plasminogène-streptokinase possédant une activité « plasmine like ».
- ❖ La quantité de complexe formée est dosée par son action sur le substrat synthétique. (libération de PAN mesuré à 405nm) [47].

La normale : 0,13 à 0,20 g/l.

3.2.2. Le dosage de l' α 2-antiplasmine :

Le dosage est basé sur un test d'inhibition de la plasmine.

Après ajout d'une quantité fixe de plasmine à l'échantillon et respect d'une période d'incubation, la plasmine résiduelle non inhibée est quantifiée sur un substrat chromogène spécifique [47].

3.2.3. Le dosage de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI 1) :

Dosage basé sur la neutralisation rapide par le plasma testé d'une quantité connue de t-PA ou d'urokinase. L'activité protéasique non inhibée est secondairement appréciée sur du plasminogène. La quantité de plasmine formée est inversement proportionnelle au taux d'inhibiteurs plasmatiques [47].

III. Spécificités chez le nouveau-né :

1. Evaluation clinique de l'hémostase :

L'exploration du nouveau-né qui saigne nécessite, outre un examen clinique soigneux et un interrogatoire à la recherche des ecchymoses anormales, hématomes, pétéchies, pâleur, signes de malnutrition ou de malabsorption, signes évoquant soit un processus tumoral (douleur, déformation osseuse..), soit une atteinte hépatique (ictère) ou hématologique (hépatosplénomégalie, adénopathie), tous les autres antécédents personnels et familiaux, ainsi que les traitements doivent également être pris en compte. Les antécédents de « bleus faciles » ou d'épistaxis sont retrouvés respectivement chez plus de 20 et 35 % des enfants sains *versus* 60 % des enfants porteurs d'une coagulopathie. La notion d'hématomes étendus ou d'ecchymoses multiples est plus discriminante [48]. L'attention doit être retenue par les épistaxis récurrentes, associées dans un tiers des cas à une pathologie de l'hémostase [49]. La remise préalable d'un questionnaire écrit peut en optimiser le déroulement. L'ANAES recommandait chez l'adulte le questionnaire de Watson Williams. Peu connu et rarement utilisé, il est peu adapté à la pédiatrie et omet des questions pertinentes: céphalohématome à la naissance, hémorragie à la chute du cordon ombilical, saignement prolongé à la chute des dents de lait. Chez le nouveau-né, l'histoire clinique très courte limite considérablement l'appréciation de la diathèse hémorragique, l'anamnèse se bornant le plus souvent aux antécédents familiaux et à la notion d'hémorragie lors de la chute du cordon ombilical [50] et l'examen physique recherchant essentiellement l'existence d'une bosse sérosanguine. A l'inverse, l'acquisition de la marche est une étape importante pour objectiver une pathologie congénitale de l'hémostase [50-51].

2. Evaluations biologiques :

Le TS du nouveau-né, évalué après incision selon la méthode d'Ivy, est plus court que chez l'adulte. Ce résultat est donc en accord avec des études réalisées in vitro avec un analyseur de fonctions plaquettaires (PFA-100) qui montrent, à la naissance, l'existence d'une hémostase primaire efficace, voire même accélérée [17-52], avec un rôle probablement essentiel exercé par le facteur de Willebrand (VWF).

La coagulation plasmatique est explorable, à l'aide de micro- méthodes, dès la 18e semaine de vie intra-utérine. A ce stade, le TQ, le TCA et le TT restent très allongés jusqu'à la 30e semaine de gestation puis se raccourcissent significativement jusqu'à la délivrance. A la naissance, ces temps de coagulation sont cependant toujours allongés, le TQ étant très proche de celui d'un adulte sous AV K et le TCA étant comparable à celui obtenu lors d'un traitement par l'héparine. Ces résultats sont le reflet chez le fœtus et le nouveau-né d'une synthèse réduite par le foie de la plupart des facteurs de la coagulation (avec de faibles taux d'ARNm dans les hépatocytes), et d'une clairance majorée de ces protéines.

Le taux de fibrinogène est inférieur à 1,20 g/l avant 24e semaine d'aménorrhée pour lequel un allongement du TT est toujours retrouvé.

Chez le nouveau-né, le temps de lyse des euglobulines est comparable à celui de l'adulte mais il peut être plus court transitoirement à la naissance avec une activation de la fibrinolyse lors de la délivrance. À cette période de la vie, le taux de plasminogène est d'environ 50 % avec des valeurs d'HRGP (glycoprotéine riche en hydroxyproline) et de la lipoprotéine (a) toujours très

faibles. Les taux des activateurs du plasminogène sont comparables à ceux de l'adulte mais les taux du PAI-1 et du PAI-2 restent toujours faibles. D'autres études montrent la présence de taux élevés de t-PA probablement libéré par les vaisseaux lors de l'accouchement avec des taux variables de PAI-1 [53].

TROISIEME PARTIE:
PATHOLOGIE HEMORRAGIQUE CHEZ LE NOUVEAU –
NE :

I. Pathologies de l'hémostase primaire :

1.1. Thrombopénies néonatales :

Les thrombopénies néonatales (plaquettes < 150 g/l) sont l'un des problèmes hématologiques les plus fréquents chez le nouveau-né prématuré ou malade [54].

Chez le prématuré, une thrombopénie précoce, dans les 72 premières heures de la vie, est le plus souvent secondaire à une méga-caryocytopoïèse insuffisante, en relation avec un retard de croissance intra-utérin ou une hypertension artérielle maternelle.

En dehors de ces situations, les causes les plus fréquentes de thrombopénie chez le nouveau-né à terme ou prématuré, sont les infections ou les entérocolites nécrosantes.

Une thrombopénie sévère avec une numération plaquettaire < 50G/l est observée dans 10 % des cas à la naissance, et l'une des étiologies essentielles qui doit être identifiée est l'allo-immunisation fœto-maternelle.

La thrombopénie alloimmune néonatale (TAN) est l'équivalent plaquettaire de la maladie hémolytique du nouveau-né. Elle est provoquée par le passage transplacentaire d'alloanticorps maternels dirigés contre des antigènes plaquettaires fœtaux héréditaires du père. Les anticorps le plus généralement détectés sont ceux dirigés contre l'antigène plaquettaire humain (HPA)-1a et HPA-5B, qui est responsable de 80 % et 10-15 % de cas respectivement. [29-30]. L'expression plaquettaire très précoce, dès la 16e semaine de vie intra-

utérine de HPA-1a chez le fœtus [54], permet probablement d'expliquer que l'immunisation puisse survenir dès la première grossesse, mais aussi de comprendre qu'une thrombopénie fœtale sévère et précoce peut être observée. Le risque clinique majeur est celui d'une hémorragie intracrânienne pouvant survenir précocement avant la 20e semaine de vie intra-utérine mais le purpura et les pétéchies sont les manifestations cliniques les plus fréquentes à la naissance.

Le diagnostic repose sur la recherche des anticorps anti-plaquettaires.

Après la naissance le traitement de choix est la transfusion de plaquettes compatibles [55].

1.2. La Maladie de Willebrand :

La maladie de Willebrand (vWD) est définie par un déficit congénital en VWF. Bien qu'étant la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase, la maladie de Willebrand (VWD) est rarement symptomatique en période périnatale, sauf dans les cas sévères [56].

Le VWF est une glycoprotéine multimérique indispensable à l'adhésion et à l'agrégation plaquettaire (hémostase primaire) et il est aussi la protéine de transport du facteur VIII dans le plasma. Ainsi, tout déficit en VWF s'accompagne d'un déficit en facteur VIII. L'expression clinique et biologique de la vMW est très hétérogène et il en existe plusieurs formes ou types : le type 1 est caractérisé par un déficit quantitatif partiel en VWF (il représente au moins 75 % des cas), le type 2 regroupe les différents variants de la maladie définis par des anomalies fonctionnelles- du VWF concernant soit sa liaison à la GPIb

plaquettaire (variants de types 2A, 2M et 2B), soit sa liaison au FVIII (variant de type 2N, de transmission récessive) (20 % des cas) et le type 3 par un déficit quantitatif total en VWF (moins de 5 % de la maladie) [56].

Les saignements de la cavité buccale et les hémorragies amygdaliennes spontanées, parfois profuses, sont caractéristiques [32].

Compte-tenu de l'augmentation du taux de facteur Willebrand à la naissance, et de la présence en quantité majorée des multimères des hauts poids moléculaires chez le nouveau-né, le diagnostic des formes modérées de VWD de type 1 et de type 2 n'est en pratique souvent possible qu'après l'âge de 3 à 6 mois. Par contre les formes sévères de type 1 ou de type 3, plus fréquentes en cas d'union consanguine se traduisent en règle par un allongement du TCA et le diagnostic est confirmé par un dosage du FVIII et du facteur Willebrand (activité cofacteur de la ristocétine et taux antigénique (vWFRCo)) (tableau I).

Le traitement repose sur l'administration de concentrés de facteur Willebrand associé le cas échéant avec du FVIII en cas de déficit très sévère.

1.3. Les thrombopathies constitutionnelles et acquises :

Les thrombopathies constitutionnelles sont rarement hémorragiques en période néonatale, comme cela a été montré dans la thrombasthénie de Glanzmann, même lorsque les enfants naissent par voie basse sans précaution particulière [57].

➤ La thrombasthénie de Glanzmann :

C'est une pathologie plaquettaire, congénitale, autosomique récessive, rencontrée surtout dans des communautés où existe une forte consanguinité.

Son incidence est très faible, elle est caractérisée par un déficit qualitatif ou quantitatif de la glycoprotéine membranaire plaquettaire GP IIb-IIIa, responsable d'une diminution de l'agrégation plaquettaire [58].

➤ Le syndrome de Bernard-Soulier (BSS) :

C'est une maladie hémorragique héréditaire autosomique récessive (mais plusieurs cas de transmission autosomique dominante ont été décrits, caractérisée par des plaquettes géantes, une numération plaquettaire normale ou une thrombopénie habituellement modérée, un temps de saignement allongé et une absence d'agglutination à la ristocétine. Il est dû à une absence d'une glycoprotéine Ib plaquettaire [59].

Le diagnostic des déficits plaquettaires en glycoprotéine de membrane (maladie de Glanzmann et BSS) est établi à l'aide de tests fonctionnels (agrégations), et de la cytométrie en flux qui permet l'étude d'un petit volume de sang [60-61]. Compte-tenu des anomalies transitoires qui existent souvent en période néonatale, il est souvent plus difficile chez le nouveau-né d'affirmer l'existence d'un trouble de la sécrétion. Dans certains cas, il faut évoquer une thrombopathie aiguë chez un enfant dont la mère a pris de l'aspirine dans les 10 jours qui précèdent la naissance [62], la drogue s'accumulant dans le foie et le rein du fœtus avec une élimination très réduite.

Un traitement par Novoseven® (facteur VII activé), utilisé largement chez

les patients hémophiles avec inhibiteur, semble prometteur dans certaines thrombopathies. En effet, quelques patients porteurs d'une thrombopathie, ont été traités efficacement par Novoseven®, lors d'hémorragies sévères ne répondant pas aux autres thérapeutiques [59].

II. Pathologies constitutionnelles de la coagulation :

1. L'hémophilie :

L'hémophilie, maladie héréditaire de la coagulation la plus fréquente en période néonatale, est due à un déficit en FVIII (hémophilie A) ou en FIX (hémophilie B). Liée à l'X, l'hémophilie n'affecte que les garçons, et au moins 30 % des cas sont sporadiques, sans histoire familiale, et dues à des mutations de novo [53].

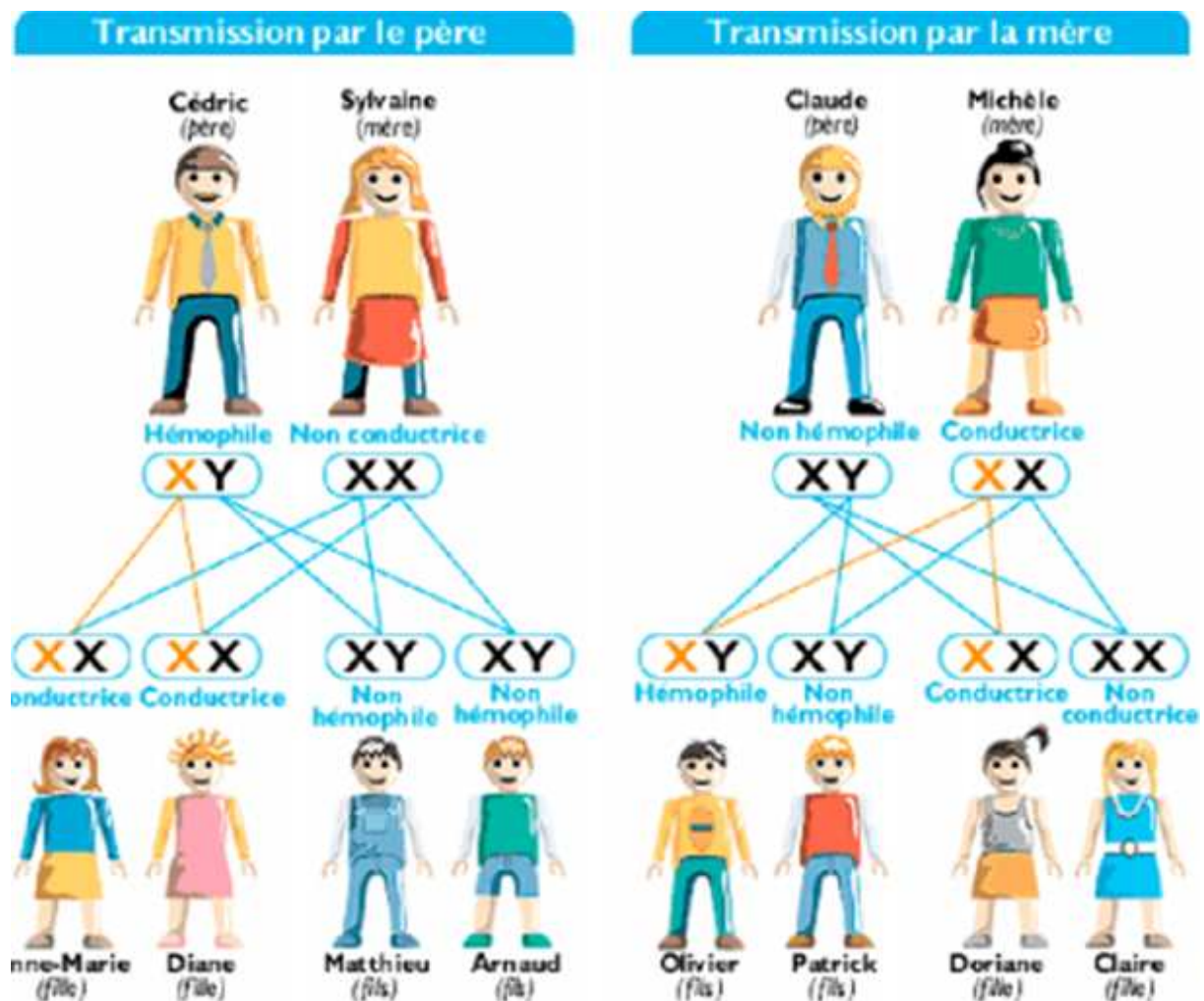


Figure 11 : Transmission de l'hémophilie.

Les déficits en FVIII qui caractérisent l'hémophilie A touchent un nouveau-né sur 10 000 alors que les déficits en FIX ou hémophilie B ont une incidence de 1/65 000. Il n'y a pas de différence clinique notable entre les types A et B.

Les mutations de ces gènes déterminent soit une absence totale du facteur dans le sang, il s'agit alors d'une hémophilie sévère, soit un déficit partiel, il s'agit alors d'une hémophilie modérée ou mineure.

Les saignements chez le nouveau-né hémophile diffèrent de ceux qui surviennent à l'âge de la marche, ces derniers étant dominés par les hémarthroses.

En période néonatale, le saignement est le plus souvent provoqué par un traumatisme identifiable : céphalhématome ou hématomes diffus, plus rarement hémorragie cérébro-méningée, dans des circonstances obstétricales traumatiques avec extraction instrumentale (ventouse, forceps), saignement occasionné par un geste invasif ou chirurgical (ponction pour test de Guthrie, ponction veineuse, circoncision) [39]. Un saignement à la chute du cordon ombilical, plus typique d'un déficit en facteur XIII, peut aussi être révélateur [63-64]. Des hémorragies plus sévères, intra ou extra-crâniennes, favorisées par un accouchement traumatique et d'assez mauvais pronostic, peuvent aussi être observées dans le premier mois de la vie [65].

Le TCA est typiquement allongé, de façon isolée, et le diagnostic d'hémophilie confirmé par le dosage des facteurs VIII et IX. Pour l'hémophilie B, les taux normaux de FIX étant relativement bas à la naissance, il est parfois difficile d'affirmer le diagnostic des formes mineures avant 3 à 6 mois de la vie.

Il faut souligner aussi qu'une diminution modérée du taux de FVIII est possible, en dépit d'un TCA apparemment normal, ce qui peut contribuer à retarder le diagnostic d'hémophilie A qui doit être systématiquement recherché chez le nouveau-né en cas de saignement intra-crânien [66].

Les hémophiles A sont traités par des concentrés de F.VIII, alors que les hémophiles B sont traités par des concentrés de F.IX.

La plus grave des complications aujourd'hui, est l'apparition d'un anticorps inhibiteur par allo-immunisation au cours du traitement. Cette complication atteint surtout les hémophiles sévères. Le traitement de ces anticorps doit être envisagé sous deux aspects:

- le traitement des hémorragies;
- le traitement de l'inhibiteur lui-même [67].

2. Les déficits rares de la coagulation :

2.1. Le déficit en fibrinogène (ou facteur I) :

Il est classique de distinguer les déficits qualitatifs ou dysfibrinogénémies et les déficits quantitatifs ou hypofibrinogénémies. En fait, il existe aussi des hypodysfibrinogénémies.

L'afibrinogénémie est exceptionnelle et elle est de transmission autosomique récessive se manifestant par un syndrome hémorragique majeur dès la section du cordon ombilical. Elle peut être évoquée en période périnatale avec des ecchymoses faciles, des hémorragies cutanéomuqueuses, des saignements prolongés postchirurgicaux.

L'hypofibrinogénémie est de transmission autosomique dominante ou récessive. En fait, le contexte clinique est lié au degré du déficit.

La dysfibrinogénémie est relativement plus fréquente, avec de nombreuses

familles rapportées dans la littérature. De transmission autosomique dominante, elle est, dans la plupart des cas, asymptomatique et de découverte fortuite [68].

Le diagnostic se fait par le dosage du fibrinogène dans le sang avec des tests explorant la fibrinoformation : test de thrombine et test de reptilase.

Le traitement consiste en l'administration de concentrés de fibrinogène et PFC (plasma frais congelé).

2.2. Le Déficit en facteur V :

Il est connu sous le nom de parahémophilie. Transmis selon un mode autosomique récessif, il est généralement symptomatique à l'état homozygote.

Cette une coagulopathie se manifestant par un syndrome hémorragique.

Le diagnostic repose sur le bilan d'hémostase avec le dosage du facteur V.

Le traitement se base sur la perfusion de PFC [69].

2.3. Le déficit en facteur VII :

Le déficit en facteur VII ou maladie d'Alexander est une affection très rare. Sa prévalence est estimée à 1/ 1 000 000 [70]. Il est transmis selon le mode autosomique récessif. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites peuvent présenter un syndrome hémorragique, les sujets hétérozygotes étant asymptomatiques. Ce déficit profond peut rester asymptomatique ou se traduire par un syndrome hémorragique plus ou moins sévère, dont l'expression peut aller de la simple épistaxis à l'hémorragie cérébrale chez le nouveau-né [70-71].

La corrélation entre la sévérité du saignement et l'importance du déficit n'est pas prouvée, et la symptomatologie est variable [70,72-73]. Trois paliers

de gravité ont cependant été distingués suivant la profondeur du déficit : taux de facteur VII inférieur à 5 %, entre 5 et 20 %, et supérieur à 20 %.

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un TQ allongé et d'un TCA normal. Le dosage de l'activité du facteur VII par méthode chronométrique, à l'aide d'un plasma déficient en facteur VII, identifie alors le déficit isolé. Les valeurs normales sont comprises entre 70 % et 140 %, définies par rapport à un pool de plasmas normaux.

Pour certains variants, le dosage peut dépendre du réactif (thromboplastine) utilisé. L'utilisation de thromboplastine recombinante humaine pourrait permettre une meilleure standardisation [74].

Le traitement est de type substitutif, par l'administration de concentré de facteur VII [75].

2.4. Le déficit en facteur XI :

Appelé aussi hémophilie C, est une affection hémorragique constitutionnelle rare (avec une incidence de 1/106) qui, contrairement à l'hémophilie A et B, est non liée au sexe. Il est plus fréquent chez les juifs.

Il est défini par un déficit en facteur Rosenthal, l'un des facteurs prothromboplastiques plasmatiques [76].

La transmission se fait selon un mode récessif [77]. Une transmission dominante a été également décrite [78].

Les manifestations hémorragiques de la maladie de Rosenthal sont souvent modérées ou mineures provoquées par un traumatisme ou une chirurgie, mais peuvent être parfois sévères, nécessitant des transfusions sanguines. Ces hémorragies intéressent surtout les genoux. Elles sont toutefois indépendantes du taux plasmatique du facteur XI [76].

Elle se distingue de l'hémophilie classique par la rareté des hémorragies spontanées.

Le traitement de l'hémarthrose chez l'hémophile C repose sur la substitution du facteur XI déficitaire par la perfusion de PFC et le concentré de facteur XI.

2.5. Le déficit en facteur XIII :

Le déficit en facteur XIII de la coagulation (facteur stabilisant de la fibrine) est une maladie hémorragique rare dont la fréquence est d'environ 1 cas pour 2 millions personnes [79]. Ce déficit est révélé le plus fréquemment par une hémorragie à la chute du cordon ombilical et le risque d'hémorragie cérébrale est particulièrement élevé. Au syndrome hémorragique s'associent des troubles de la cicatrisation [80-81]. Le risque d'hémorragie intracrânienne est particulièrement élevé (25-30 %) à tout âge, spontanément ou lors de traumatismes mineurs [81-82-83]. Des hématomes sous-cutanés ou musculaires, des hémorragies péri-articulaires, celles compliquant la circoncision ou retardées par rapport au traumatisme, peuvent exister [84]. C'est une affection autosomique récessive s'exprimant à l'état homozygote ou double hétérozygote par un taux de facteur XIII inférieur à 1 % dans le plasma qui correspond à des formes cliniques sévères. La rareté des mutations explique la prépondérance des formes homozygotes dans un contexte de consanguinité pour ces formes sévères.

Les tests globaux de la coagulation étudiés au laboratoire sont normaux.

Le diagnostic repose sur un dosage quantitatif spécifique du facteur XIII.

Un traitement spécifique par concentré de facteur XIII permet d'être curatif puis prophylactique afin d'éviter la survenue d'hémorragies graves [81].

2.6. Les déficits associés :

2.6.1. Le déficit combiné en facteur V et VIII [85]:

Le déficit combiné en facteur V et VIII (F5F8D) est un trouble héréditaire de la coagulation, à la fois autosomique et récessif pour le FV et lié au chromosome X pour le FVIII.

La prévalence du F5F8D est estimée à 1 pour 1 000 000 au sein de la population générale. Elle est cependant plus élevée dans les régions où les mariages consanguins se pratiquent encore.

Les complications hémorragiques sont légères ou modérées,

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'une baisse concomitante des taux plasmatiques, des deux facteurs de la coagulation FV et FVIII (en général compris entre 5 % et 20 %) et sur la détection d'un allongement du temps de céphaline activée et du temps de Quick.

Le traitement se base sur la compensation du double déficit en FV et FVIII, sous la forme PFC pour le FV et de desmopressine (ou encore de FVIII concentré) pour l'autre facteur.

2.6.2. Le déficit combiné en facteurs II, VII, IX et X :

Cette combinaison est le plus souvent le résultat d'un trouble du métabolisme de la vitamine K acquis par ictère rétionnel, maladie cœliaque ou résection intestinale étendue. Il est rarement constitutionnel.

- Les déficits sévères en fibrinogène, FVII, FX, et FXIII se traduisent en règle par une anomalie des tests de routine en hémostase (TQ, TCA,

fibrinogène), sauf le déficit en FXIII où seul un dosage spécifique permet son dépistage (Tableau V).

Tableau V : Principales pathologies hémorragiques de la coagulation chez le nouveau-né et test d'exploration [53]

	Numération plaquettaire	Test de Quick	TCA (sec)	Fibrinogène (g/l)	Tests de confirmation	Normes chez le nouveau-né à terme (1 jour de vie)*
Pathologies héréditaires						Moyennes (extrêmes)
Hémophilie A	N	N	↑	N	Dosage FVIII	100 % (50-178)
Hémophilie B	N	N	↑	N	Dosage FIX	53 % (15-91)
Maladie de Willebrand sévère	N	N	↑	N	Dosage VWF (+FVIII)	153 % (50-287)
Déficit Facteur VII	N	↓	N	N	Dosage FVII	66 % (28-104)
Déficit Facteur X	N	↓	↑	N	Dosage FX	40 % (12-68)
Déficit Fibrinogène	N	N/↓	N/↑	↓	Dosage fibrinogène	2,83 g/l (1,67-3,99)
Déficit Facteur XIII	N	N	N	N	Dosage FXIII	79 % (27-131)
Pathologies acquises						
Déficit Vit K	N	↓	N/↑	N	Dosage FII, F, FVII, IX, X	FII = 48 (26-70) FV = 72 % (34-108)
CIVD	↓	↓	↑	↓	Dosages facteurs + Di-dimères/PDF	
Insuffisance hépatique	N/↓	↓	↑	N/↓	Dosages FII, FV	

III. Pathologies acquises de la coagulation :

1. Déficit en vitamine K et maladie hémorragique du nouveau-né :

Chez le fœtus, les taux sériques de vitamine K1 sont indétectables et en l'absence de flore intestinale, celui-ci ne peut synthétiser de vitamine K2 ou ménaquinone. A la naissance, les apports restent modérés, la vitamine K1 étant peu abondante dans le lait, et notamment dans le lait maternel. La synthèse intestinale de vitamine K2 ne survenant qu'en fin de première semaine, le risque de maladie hémorragique est accru entre le 3^e et le 7^e jour, en l'absence d'une prophylaxie et peut concerner plus de 1 % des nouveau-nés [53-86]. Les hémorragies sont précoces, le plus souvent digestives (méléna), parfois cutanées, muqueuses avec un saignement du cordon, et rarement intracrâniennes. L'efficacité d'une prophylaxie, avec administration systématique de vitamine K1 chez le nouveau-né, n'est plus aujourd'hui contestée. Le plus souvent, 1 à 2 mg par voie orale sont administrés lors du premier repas et cette supplémentation est éventuellement répétée à la sortie de la maternité, puis à l'âge de un mois en cas d'allaitement maternel exclusif. Ces carences précoces peuvent entraîner des hématomes extensifs du cuir chevelu ou des hémorragies intra-abdominales ou intracrâniennes [53-87].

Une carence précoce en vitamine K avec des hémorragies observées dans les 48 premières heures de vie est presque toujours due à un traitement maternel pendant la grossesse par une anti-vitamine K, des barbituriques, des anti-épileptiques ou encore certains antibiotiques.

L'incidence spontanée de la maladie hémorragique du nouveau-né est de 4,4 à sept cas sur 100 000 naissances vivantes [88].

La forme classique survient après un intervalle libre, entre le 2ème et le 7ème jour de vie, sous forme d'hémorragie digestive ou cutanée. Elle est plus sévère chez 25% des nouveau-nés et est symptomatique, avec risque d'hémorragies chez 1% d'entre eux.

La forme tardive est observée entre la deuxième et la douzième semaine de vie chez des enfants n'ayant pas reçu de vitamine K à la naissance et nourris exclusivement au sein. La forme tardive est grave et peut être mortelle par hémorragie intracrânienne (HIC). Greer [89] fait état en 2001 de 83 % d'HIC, avec 14 % de décès et 26 % de séquelles graves sur 131 cas. L'hémorragie tardive par déficit en vitamine K existe même chez l'enfant indemne de toute pathologie digestive ou métabolique, surtout si aucune vitamine K n'est administrée à la naissance. On retrouve trois publications en 2006 : Hubbard et Tobias [90] décrivent deux cas d'hémorragies intracrâniennes à cinq semaines de vie chez deux nourrissons indemnes de toute autre pathologie. Ils ont survécu avec des séquelles neuropsychologiques. Il s'agissait de naissances à domicile, sans vitamine K administrée. Zengin et al. [91] décrivent rétrospectivement sur la période 2002–2005, huit nourrissons admis pour hémorragie tardive par déficit en vitamine K (révélée par une hémorragie intracérébrale, des saignements digestifs ou aux points de ponction veineuse). Cinq nourrissons n'avaient reçu aucune dose de vitamine K ; pour les trois autres, l'administration de vitamine K n'était pas certaine. Un nourrisson avait une galactosémie ; les autres paraissaient indemnes de toute autre pathologie. Six enfants ont survécu dont un avec des séquelles neurologiques.

Biologiquement, les déficits en vitamine K entraînent un allongement du TQ et du TCA lié à la diminution de l'activité des facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX, X, avec une numération plaquettaire normale et un taux de facteur V normal (tableau I). La mise en évidence de PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K) et particulièrement de PIVKA II (ou acarboxy-prothrombine) peut également aider au diagnostic même plusieurs heures après la correction des anomalies de la coagulation obtenue grâce à la vitamine K.

2. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) :

La CIVD traduit l'existence d'une génération incontrôlée de thrombine associée à un syndrome inflammatoire et conduisant à une consommation majorée des protéines de la coagulation et des plaquettes, avec un dépôt excessif de fibrine dans de nombreux organes pouvant conduire à une défaillance multiviscérale [53].

Les CIVD sont fréquentes chez le nouveau-né malade, et comme chez l'adulte, souvent associées à des conditions ou pathologies sous-jacentes graves : souffrance fœtale aiguë avec anoxie, acidose, syndrome de détresse respiratoire aiguë, infections sévères, entérocolite nécrosante, inhalation de méconium ou de liquide amniotique [92]. Plus rarement, une CIVD peut être secondaire à un volumineux angiome veineux ou à un déficit homozygote en protéine C ou protéine S. Cliniquement, saignement et thrombose peuvent coexister avec, dans ce cas, un purpura fulminans ou une microangiopathie thrombotique.

Une CIVD initialement compensée peut être difficile à diagnostiquer, et la diminution du nombre des plaquettes est un signe précoce, mais non spécifique, car très fréquente chez le nouveau-né hospitalisé. Comme chez l'adulte, la répétition d'examen biologiques simples associant TCA, temps de Quick, numération plaquettaire, dosage du fibrinogène et des D-dimères, dont le taux normal est plus élevé chez le nouveau-né, avec l'utilisation d'un score similaire à celui qui est recommandé chez l'adulte [93] (tableau VI) peuvent aider au diagnostic précoce d'une CIVD en période néonatale.

Le traitement essentiel d'une CIVD est celui de la cause sous-jacente, mais l'apport de plaquettes, de plasma frais congelé et de fibrinogène, est souvent nécessaire dans les formes décompensées avec saignement.

Tableau VI : Score pour le diagnostic d'une CIVD [53]

TESTS	SCORE		
	0	1	2
Plaquettes (G/l)	>100	50-100	<50
Temps de Quick (secondes par rapport au témoin)	<3	3-6	>6
Fibrinogène (g/l)	>1	<1	.
PDF ou D-Dimères	Absence	Augmentation modérée	Augmentation forte

Si le score est inférieur à 5 points, il est compatible avec une CIVD biologique (compensée) et il convient de répéter les tests.
Si le score est supérieur ou égal à 5 points, il s'agit d'une CIVD « décompensée ».

CONCLUSION

La maladie hémorragique du nouveau-né (MHNN) reste un problème en pédiatrie.

Elle survient en l'absence d'administration de vit K1 sur un terrain d'immaturation hépatique caractéristique de la période néonatale, avec un déficit des facteurs vitamine-K- dépendants sans oublier la carence nutritionnelle maternelle. La non-observance de la prophylaxie à la naissance et l'allaitement maternel exclusif sans prévention de cette avitaminose sont apparus comme des facteurs favorisants propres à nos milieux et à l'origine de la fréquence et de la gravité des formes précoces et tardives de la MHNN , d'où l'intérêt d'une part d'une supplémentation en vitamine K chez la mère en fin de grossesse associée à un équilibre nutritionnel pour prévenir la forme précoce et d'autre part l'intérêt de renforcer encore la prise systématique de vitamine K par le nouveau-né après la naissance .

Les recherches à venir doivent se tourner vers la possibilité de détecter rapidement les enfants « à risque » de maladie hémorragique et vers la recherche d'alternative fiable à l'administration IM chez les nouveau-nés.

Un trouble de la coagulation méconnu peut avoir des conséquences sérieuses pouvant aller jusqu'à mettre en danger la vie du patient. De plus, toute situation suggérant un désordre de l'Hémostase primaire et/ou de la coagulation doit être prise au sérieux.

Ainsi, la connaissance des particularités de l'hémostase pédiatrique est indispensable pour le choix judicieux des tests à réaliser chez un nouveau-né.

RESUMES



RESUME

Titre : Hémostase fœtale humaine de la physiologie à la pathologie intra-utérine et périnatale

Auteur : Mlle. ASAAIDI KARIMA

Mots clés : Hémostase, Syndrome hémorragique, Déficits en facteurs de coagulation

L'hémostase du nouveau-né à terme, bien que différente de celle de l'adulte, reste équilibrée sans saignement, ni thrombose. Néanmoins, cet équilibre est instable et le nouveau-né est exposé à des pathologies acquises et constitutionnelles de l'hémostase parfois sévères, dont le diagnostic précoce est essentiel pour garantir un traitement efficace.

Plusieurs études ont permis de mieux définir les normes et particularités de l'hémostase néonatale, et aident à comprendre la physiopathologie et les caractères spécifiques des pathologies hémorragiques et thrombotiques observées à cet âge de la vie. Ainsi, il est désormais connu que : le risque de thrombopénie néonatale allo immune est élevé chez le premier nouveau-né d'une femme à risque car le fœtus exprime tôt et normalement, les antigènes plaquettaires impliqués. Le nouveau-né est exposé à une carence en vitamine K avec saignement en raison d'un faible passage transplacentaire de la vitamine K et de faibles taux plasmatiques des facteurs II, VII, IX et X. Le diagnostic des déficits constitutionnels est parfois difficile chez le nouveau-né en raison du taux physiologiquement bas de certains facteurs de la coagulation. Les thromboses sont plus rares chez le nouveau-né bien que les taux physiologiques de certains inhibiteurs soient très bas. La pharmacocinétique et les effets pharmacodynamiques des antithrombotiques sont influencés chez le nouveau-né par la relative immaturité de son hémostase.

Nous discuterons les éléments propres au développement de l'hémostase fœtale et néonatale, et certaines des conséquences relatives à la physiopathologie, au diagnostic et au traitement des pathologies hémorragiques du nouveau-né.

SUMMARY

Title: Human foetal haemostasis of physiology in the uterine and perinatal intra pathology.

Author: Mlle. ASAAIDI KARIMA

Key words : Haemostasis, Hemorrhagic desordr, Coagulation factors deficiency.

The haemostasis of healthy new born differs from those of normal adult but remains well balanced without bleeding or thrombosis. However, this equilibrium is unstable, and the neonate is exposed to acquired or inherited haemostasis disorders that necessitate to be early diagnosed in order to be appropriately treated.

Several studies provided reference ranges for haemostatic components in the foetus, the newborn and throughout childhood.

The particularities of neonatal haemostasis are therefore better defined and contribute to further understand the pathophysiology and characteristics of hemorrhagic and thrombotic disorders that occur in newborns.

Some examples of the impact of age on haemostasis are: the risk of neonatal alloimmune thrombocytopenia is high in the first newborn of a woman at risk since the involved antigens are fully expressed by foetal platelets; the newborn is at risk for vitamin K deficiency with bleeding due to poor transport of vitamin K across the placenta and low levels of coagulation factors II, VII, IX, X; the diagnosis of some inherited coagulation deficiencies can be difficult in the newborn due to physiologically low levels of coagulation factors; thrombotic events are rare in the healthy neonate, despite physiologically very low levels of several coagulation inhibitors; the pharmacokinetic and effects of antithrombotic agents are influenced by the specificities of haemostasis in neonates.

We will discuss about the foetal development of haemostasis until birth, and some implications regarding the pathophysiology, the diagnosis and the treatment of bleeding disorders in the human neonate.

ملخص

العنوان: الإرقاء الجنيني البشري من الفيزيولوجيا إلى المرض داخل الرحم وفترة ما حول الولادة.

الكاتب: اسعيدي كريمة

الكلمات الأساسية: تخثر الدم، متلازمة نزفية، نقص في عوامل التخثر.

إن إرقاء المولود، على الرغم من اختلافه عن الكبار ، يبقى متوازنا من دون نزيف أو جلطة. ومع ذلك، فإن هذا التوازن غير مستقر ويتعرض حديثي الولادة إلى اضطرابات الإرقاء المكتسبة أو الفطرية التي تكون شديدة في بعض الأحيان ، حيث يبقى التشخيص المبكر ضروريا لضمان العلاج.

لقد حددت عدة دراسات أفضل المعايير وميزات الإرقاء ما بعد الولادة وتساعد في فهم الفيزيولوجيا المرضية وخصائص معينة من اضطرابات نزفية والجلطات الملاحظة في هذا العمر. وهكذا ، ومن المعروف الآن ما يلي: إن خطر نقص الصفائح المناعي عال عند أول مولود من امرأة في خطر لأن الجنين يعبر في وقت مبكر وعاد، عن مستضدات الصفائح .

يتعرض الأطفال حديثي الولادة إلى نقص فيتامين (ك) مع نزيف بسبب انخفاض نقل فيتامين (ك) عبر المشيمة وانخفاض مستويات البلازما من العوامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر ، وإن تشخيص العجز الفطري يكون صعبا عند الأطفال حديثي الولادة بسبب انخفاض المعدلات فيزيولوجيا لبعض عوامل التخثر . وإن الجلطات الدموية نادرة عند الأطفال حديثي الولادة على الرغم من أن المستويات الفيزيولوجية للموانع منخفضة جدا ، وتتأثر الآثار الدوائية لمضادات التخثر عند المولود من عدم النضج النسبي في الإرقاء.

سوف نناقش عناصر محددة لتطوير الإرقاء عند الجنين وحديثي الولادة وبعض الآثار المترتبة على التشخيص ، والفيزيولوجيا المرضية والعلاج من المرض النزفي عند حديثي الولادة .

BIBLIOGRAPHIE



- [1]**Sébastien Duboeuf, François Pillon.** L'hémostase, quelques notions de physiologie. Actualités pharmaceutiques Décembre 2010 ; 49 (501): 14–15.
- [2]**Jean-Jacques Lefrère, Jean-François Schved.** Transfusion en hématologie, 2010 - 591 pages.
- [3]**Ivan Maurice Roitt, Jonathan Brostoff, David Male.** Immunologie ; 2002, pages 420-422.
- [4]**Gérard Janvier, Jean-Jacques Lehot.** Circulation extracorporelle: principes et pratique, 2004 ; pages587-588.
- [5]**Gabriel Lévy.** Notions de physiologie et d'exploration de l'hémostase. Anesthésie-Réanimation, 36-657-K-10, 1995.
- [6] **Jacques Lacroix, Marie Gauthier, Pierre Gaudreault.** Urgence et soins intensifs, 2007 ; pages 241-244.
- [7] **Lionel Karlin, Tereza Coman.** Hématologie, 2008 ; pages 239-239.
- [8]**Claude Martin, Bruno Riou,Benoît Vallet.** Physiologie humaine appliquée , 2006; pages173-175.
- [9]**Michel Vaubourdolle.** Biochimie, hématologie, 2007 ; Pages 833-834.
- [10]**T de Revel, K Doghmi.** Physiologie de l'hémostase, Dentisterie, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 71-81.
- [11] **Michel Vaubourdolle.** Biochimie, hématologie, 2007; Page 841-843.
- [12]**Christèle Manuelle.** Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie, 2008 ; Page 28.
- [13] **Saxonhouse MA, Sola MC.** Platelet function in term and preterm neonates. Clin Perinatol 2004;31:15-28.
- [14]**Fernand Daffos.** Hémostase foetale. Archives de Pédiatrie, Volume 10, Issue2,February,2003 ;Pages171-173.

- [15]**Michelson AD.** Platelet function in the newborn. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:507-1.
- [16] **Manco-Johnson MJ.** Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res* 2005;115 (Suppl 1):55-63.
- [17]**Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, et al.** Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr* 2001;138:116-9.
- [18]**Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V, et al.** Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica* 2008;93:1256-9.
- [19]**Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, et al.** Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996;88:900-6.
- [20]**Lillian Sholtis Brunner, Suzanne C. Smeltzer, Brenda Bare.** Soins infirmiers en médecine et en chirurgie: 2. Fonctions : Volume 2:4^{ème} Edition ,2006 ;pages 572-573.
- [21]**K. Descheemaeker & C. Provoost (Eds.).** L'impact de la nutrition sur la santé. *Développements récents – 3*, 2001; pages 197-198
- [22]**Micheline Beaudry, Sylvie Chiasson, Julie Lauzière .** Biologie de l'allaitement: le sein, le lait, le geste ,2006 ; pages 162-163.
- [23]**Michel Vaubourdolle.** Biochimie, hématologie, 2007 ; pages 833-834.
- [24]**Grieninger G, Lu X, Cao Y, et al.** Fib420, the novel fibrinogen subclass: newborn levels are higher than adult. *Blood* 1997;90:2609-14.
- [25]**Schwarz HP, Muntean W, Watzke H, et al.** Low total protein S antigen but high protein S activity due to decreased C4b-binding protein in neonates. *Blood* 1999;71:562-5.
- [26]**Marie-Thérèse Cousin.** Petit précis d'anesthésie: à l'usage des non-anesthésistes, 2001 ; pages 322-323.

- [27]**Reverdiau-Moalic P, Gruel Y, Delahousse B, et al.** Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women. *Thromb Res* 1999;61:489-99.
- [28]**Uszynski W, Uszynski M, Zekanowska E, et al.** Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in cord blood. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45:33-6.
- [29]**François Jobin.** L'hémostase. Paris : Les Presses de l'Université Laval Maloine, 2000; pages 374-377.
- [30]**Marie-Hélène Denninger.** Hépatogastro. Volume 5, Number 2, 121-31, Mars - Avril 1998, Mini-revues.
- [31]**Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, et al.** The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: college of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg* 1998 ; 133 : 134.
- [32]**Juhan-Vague, M.C. Alessi, M.F. Aillaud, G. Michel, D Chambost.** Troubles de l'hémostase et de la coagulation. Janvier 2006.
- [33]**François Lefrère.** Hématologie et transfusion , 2008 ; pages : 47-48.
- [34]**Sy Hung Nguyen, Sy Nguyen, Anne-Claude Allin-Pfister.** Manuel d'anatomie et de physiologie, 2008 ; 421 pages.
- [35]**Jöel Aspar.** Transfusion, 2001 ; pages47-49.
- [36]**Recommandations du GEHT.** Les variables préanalytiques en hémostase. *STV* 1998 ; (n° spécial) : 3-40.
- [37]**Jacques Labescat.** Les examens complémentaires: Mieux informer ses patients à l'officine, 2008 ; pages 90-95.
- [38]**Jean-Jacques Lehot, Charles-Christian Arvieux.** Réanimation et urgences, 2010 ; pages 230-234.
- [39]**Ariel Cohen.** Coeur et médecine interne: Volume 1, 2002 ; pages 103-105.

[40]**Marie-Hélène Horellou, Jacqueline Conard, Michel Samama.** Allongement du temps de saignement. EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine), 2001 :1-1170.

[41]**Marie-Hélène Horellou, Jacqueline Conard, Michel Samama.** Allongement du temps de céphaline + activateur. EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine) 2001: 1-1175.

[42]**Marie-Hélène Horellou, Jacqueline Conard, Michel Samama.** Allongement du temps de Quick. EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine) 2001: 1-1185.

[43]**Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin.** Exploration de la coagulation. EMC (Elsevier Masson SAS), Hématologie, 2001: 13-019-A-25, 2001.

[44]**René Caquet.** Temps de lyse des euglobulines, 250 examens de laboratoire (11e édition), 2010, Page 345.

[45]**Marie-Hélène Horellou, Jacqueline Conard, Michel Samama.** Allongement du temps de thrombine .EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine), 2011:1-1187.

[46]**Hervé Guénard.** Physiologie humaine, 2001: 606.

[47]**G. sébahoun.** Hématologie clinique et biologique, 2ème édition. Marseille: Editions Arnette, 2005: pages 415-420.

[48]**Nosek-Cenkowska B, Cheang MS, Pizzi NJ, Israels ED, Gerrard JM.** Bleeding/ bruising symptomatology in children with and without bleeding disorders. Thrombosis and haemostasis 1991;65:237-41.

[49]**Sandoval C, Dong S, Visintainer P, Ozkaynak MF, Jayabose S.** Clinical and laboratory features of 178 children with recurrent epistaxis. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24:47-9.

[50]**Le Roux C, Lejus C, Surbleb M, Renaudin M, Guillaud C, Windt A, Lasnier B, Pinaud M.** Is haemostasis biological screening always useful before

performing a neuraxial blockade in children? Paediatr Anaesth 2002 ; 12 : 118-23.

[51]**A. Chantepie, Ch Maurage, S Marchand.** Pédiatrie en poche, 2003 ; pages 288-290.

[52]**Roschitz B, Sudi K, Kostenberger M, et al.** Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. Acta Paediatr 2001;90:664-70.

[53]**Y. Gruel.** Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie. Archives de pédiatrie, Volume 17, Supplement 3, September 2010, Pages S93-S100.

[54]**Roberts I, Murray NA.** Neonatal thrombocytopenia. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13:256-64.

[55]**Joseph Haddad, Bruno Langer.** Médecine foetale et néonatale, 2004; pages 144-146.

[56]**Jean-Jacques Lehot, Charles-Christian Arvieux.** Réanimation et urgences, 2010 ; pages 231-232.

[57]**Awidi AS.** Delivery of infants with Glanzmann thrombasthenia and subsequent blood transfusion requirements: a follow-up of 39 patients. Am J Hematol 1992;40:1-4.

[58]**C Monrignal, P Beurrier, F.-J Mercier, C Boyer-Neumann, P Gillard.** Thrombasthénie de Glanzmann et grossesse : à propos d'un cas, revue de la littérature, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 22, Issue 9, November 2003, Pages 826-830.

[59]**N. Pinto Da Costa, C. Armari-Alla, D. Plantaz, A. Pagnier.** Syndrome de Bernard-Soulier révélé par une thrombopénie sévère en période néonatale. Archives de Pédiatrie, Volume 10, Issue 11, November 2003, Pages 983-985.

[60]**Nurden AT.** Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. J Thromb Haemost 2005;3:1773-82.

[61]**Nurden AT.** Glanzmann thrombasthenia. Orphanet J Rare Dis 2006;1:10.

[62]**Philippe Labrune.** Urgences pédiatriques: Vol. 1 / Pathologies : clinique, examens, stratégies, gestes, 2004 ; pages 112-113.

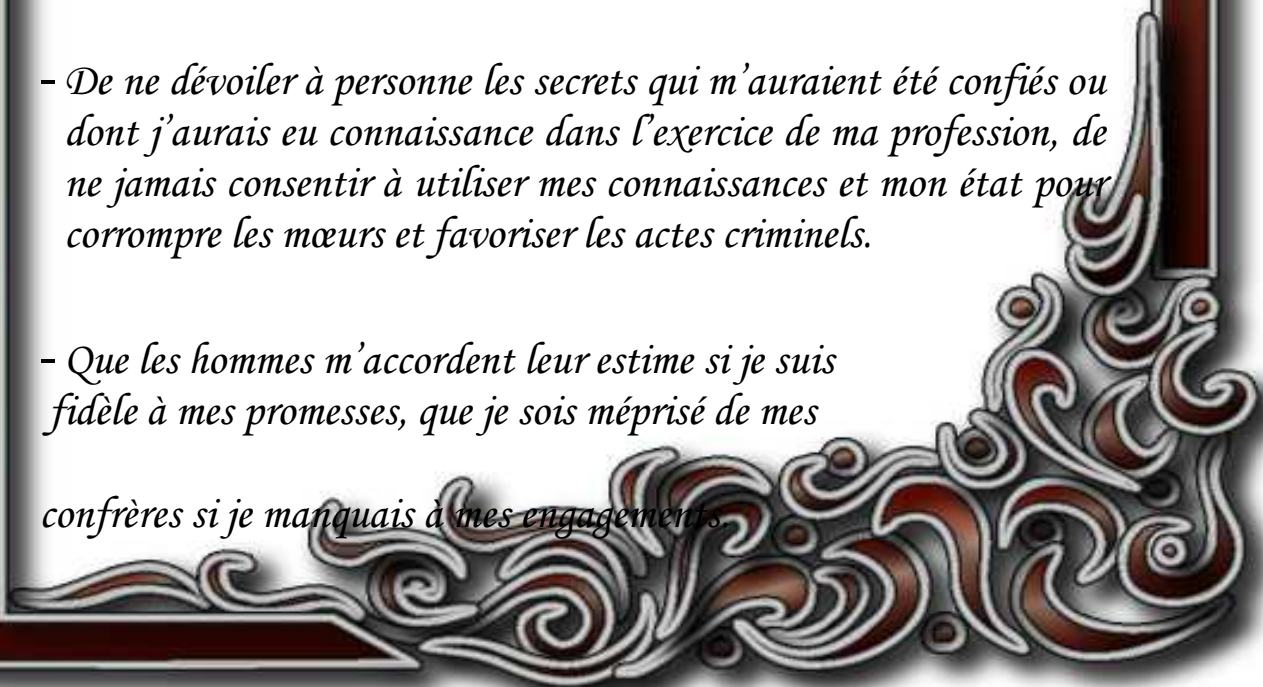
- [63]**Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, et al.** What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr*, 2002;141:548-52.
- [64]**Chalmers EA.** Haemophilia and the newborn. *Blood Rev*, 2004;18:85-92.
- [65]**Kulkarni R, Lusher J.** Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112:264-74.
- [66]**Myles LM, Massicotte P, Drake J.** Intracranial hemorrhage in neonates with unrecognized hemophilia A: a persisting problem. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:94-7.
- [67]**Dolan G.** Clinical implications of emerging pathogens in haemophilia : The variant Creutzfeldt-Jakob disease experience. *Haemophilia* 2006;12(Suppl. 1):16-20.
- [68]**Michel Hanss.** Les dysfibrinogènes: Dysfibrinogenemia .Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2006, Issue 378, January 2006, Pages 43-48.
- [69]**O. Benjelloun.** P442 Déficit congénital en facteur V dans une fratrie. *Archives de Pédiatrie*, Volume 17, Issue 6, Supplement 1, June 2010, Page 160.
- [70]**Giansily-Blaizot M, Verdier R, Biron-Adre'ani C, et al.** Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency: can biological tests predict the bleeding risk? *Haematologica* 2004;89:704-9.
- [71]**Tafer N, Julliac B, Morel N, et al.** Hémorragie sous arachnoïdienne par rupture d'anévrisme et déficit en facteur VII, à propos d'un cas. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:356-8.
- [72]**Ranch7re JY, M2nart C, Lienhart A, et al.** D2ficit en facteur VII et chirurgie. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:772-5.
- [73]**Giansily-Blaizot M, Biron-Andreani C, Aguilar-Martinez P, et al.** Inherited factor VII deficiency and surgery: clinical data are the best criteria to predict the risk of bleeding. *Br J Haematol* 2002;117:172-5.
- [74]**Goudemand J, Caron C, Dreyfus M, et al.** Standardization of factor VII/activated factor VII measurement in plasma of patients treated with recombinant factor activated VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:505-11.

- [75]**Bauer KA.** Treatment of factor VII deficiency with recombinant factor VIIa. *Haemostasis* 1996;2(suppl):155–8. *Haematologica* 2004;89:1332–40.
- [76]**Zadra G, Asselta R, Malcovati M, et al.** Molecular genetic analysis of severe coagulation factor XI deficiency in six Italian patients. *Haematologica* 2004; 9:1332–40.
- [77]**Salomon O, Seligsohn U.** New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):184–7.
- [78]**Kravtsov DV, Wu W, Meijers JC, et al.** Dominant factor XI deficiency caused by mutations in the factor XI catalytic domain. *Blood* 2004;104: 128–34.
- [79]**Newman RS, Jalili M, Kolls BJ, et al.** Factor XIII deficiency mistaken for battered child syndrome: Case of « correct » test ordering negated by a commonly accepted qualitative test with limited negative predictive value. *Am J Hematol* 2002;71:328–30.
- [80]**Claes L, Burri C, Gerngross H, et al.** Bone healing stimulated by plasma factor XIII. *Acta Orthop Scand* 1985;56:57–62.
- [81]**R. Diehl, S. Thouvenin, J. Reynaud, K. Jamal-Bey, G. Teyssier, J.-L. Stéphan, C. Berger.** Déficit en facteur XIII chez un nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*, Volume 14, Issue 7, July 2007, Pages 890-892.
- [82]**Rodgers GM, Greenberg CS.** Inherited coagulation disorders. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al., editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1999.
- [83]**Albanese A, Tuttolomondo A, Anile C, et al.** Spontaneous chronic subdural hematomas in young adults with a deficiency in coagulation factor XIII. Report of three cases. *J Neurosurg* 2005;102:1130–2.
- [84]**Newman RS, Jalili M, Kolls BJ, et al.** Factor XIII deficiency mistaken for battered child syndrome: Case of « correct » test ordering negated by a commonly accepted qualitative test with limited negative predictive value. *Am J Hematol* 2002;71:328–30.
- [85]**Spreafico M, Peyvandi F.** Combined FV and FVIII deficiency. . 2008; 14: 1201-8.
- [86]**McFarland JG, Aster RH, Bussel JB, Gianopoulos JG, Derbes RS, Newman PJ.** Prenatal diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia using allele-specific oligonucleotide probes. *Blood* 1991; 78: 2276-2282.

- [87]**Bussel JB, Skupski DW, McFarland JG.** Fetal alloimmune thrombocytopenia: consensus and controversy. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 281-292.
- [88]**Cornelissen M, Von Kries R, Loughnan P, et al.** Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997;156:126–30.
- [89]**Greer FR.** Do breastfed infants need supplemental vitamins? In: *Breast feeding 2001, part II: the management of breastfeeding.* *Pediatr Clin North Am* 2001;48:415–23.
- [90]**Hubbard D, Tobias JD.** Intracerebral haemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. *South Med J* 2006;99:1216–20.
- [91]**Zengin E, Sarper N, Türker G, et al.** Late haemorrhagic disease of the newborn. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:225–31.
- [92]**Chalmers EA.** Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F475-8.
- [93]**Toh CH, Hoots WK.** The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:604-6.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحس بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أسلمت بالقراماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 12

سنة: 2012

الإرقاء الجنيني البشري من الفيزيولوجيا إلى المرض داخل الرحم وفترة ما حول الولادة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: : اسمعدي كريمة

المزداة في : 22-11-1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: : تخثر الدم، متلازمة نزفية، نقص في عوامل التخثر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

أعضاء

السيد : لحسن بليمانني

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيدة : نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم