

Maladie de von willebrand et anesthesie
(a propos d'un cas)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Salma MHALLAL

Née le 13 Mai 1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Hémostase – Willebrand – Anesthésie – Desmopressine.

JURY

Mr. A. AZZOUZI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

Mr. A. EL HIJRI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. M. ALILOU

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. R. MOHSINE

Professeur de Chirurgie Générale

JUGES

Mr. L. IFRINE

Professeur de Chirurgie Générale

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِمُ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





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

**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 estudiantines
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

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 KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

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

11. Mai et Novembre 1982
 12. Pr. ABROUQ Ali*
 13. Pr. BENOMAR M'hammed
 14. Pr. BENSOUA Mohamed
 15. Pr. BENOSMAN Abdellatif
 16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie-Cardio-Vasculaire
 Anatomie
 Chirurgie Thoracique
 Physiologie

Novembre 1983

17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
 18. Pr. BALAFREJ Amina
 19. Pr. BELLAKHDAR Fouad
 20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
 21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Rhumatologie
 Cardiologie

Décembre 1984

22. Pr. BOUCETTA Mohamed*
 23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
 24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
 25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
 26. Pr. NAJI M'Barek *
 27. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
 Radiothérapie
 Médecine Interne
 Anesthésie -Réanimation
 Immuno-Hématologie
 Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

28. Pr. BENJELLOUN Halima
 29. Pr. BENSALD Younes
 30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
 31. Pr. IHRAI Hssain *
 32. Pr. IRAQI Ghali
 33. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Neurologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

34. Pr. AJANA Ali
 35. Pr. AMMAR Fanid
 36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
 37. Pr. EL FASSY FIGHRI Mohamed Taoufiq
 38. Pr. EL HAITEM Naïma
 39. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
 40. Pr. EL YAACOUBI Moradh
 41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
 42. Pr. LACHKAR Hassan
 43. Pr. OHAYON Victor*
 44. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Cardiologie
 Chimie-Toxicologie Expertise
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Neurologie

Décembre 1988

45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
 46. Pr. DAFIRI Rachida
 47. Pr. FAIK Mohamed
 48. Pr. HERMAS Mohamed
 49. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. AOUNI Mohamed
52. Pr. BENAMEUR Mohamed*
53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
54. Pr. CHAD Bouziane
55. Pr. CHKOFF Rachid
56. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
57. Pr. HACHIM Mohammed*
58. Pr. HACHIMI Mohamed
59. Pr. KHARBACH Aïcha
60. Pr. MANSOURI Fatima
61. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
62. Pr. SEDRATI Omar*
63. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
65. Pr. ATMANI Mohamed*
66. Pr. AZZOUZI Abderrahim
67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
71. Pr. BENSOUDA Yahia
72. Pr. BERRAHO Amina
73. Pr. BEZZAD Rachid
74. Pr. CHABRAOUI Layachi
75. Pr. CHANA El Houssaine*
76. Pr. CHERRAH Yahia
77. Pr. CHOKAIRI Omar
78. Pr. FAJRI Ahmed*
79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
80. Pr. KHATTAB Mohamed
81. Pr. NEJMI Maati
82. Pr. OUAALINE Mohammed*
83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
84. 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

85. Pr. AHALLAT Mohamed
86. Pr. BENOUDA Amina
87. Pr. BENSOUDA Adil
88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
89. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
90. Pr. CHRAIBI Chafiq
91. Pr. DAOUDI Rajae
92. Pr. DEHAYNI Mohamed*
93. Pr. EL HADDOURY Mohamed
94. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
95. Pr. FELLAT Rokaya
96. Pr. GHAFIR Driss*
97. Pr. JIDDANE Mohamed
98. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
99. Pr. TAGHY Ahmed
100. 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

- | | |
|--|---|
| 101. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 102. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 103. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 104. Pr. BENJAAFAR Noureddine | Radiothérapie |
| 105. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 106. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 107. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 108. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 110. Pr. EL AOUDAD Rajae | Immunologie |
| 111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 112. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 113. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 115. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 116. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 117. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 118. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 119. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 120. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 121. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 122. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 123. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 124. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 125. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 127. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 128. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 129. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 130. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 131. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 132. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 133. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 135. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 136. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 137. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 138. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 139. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 140. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 141. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 142. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 143. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 144. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 146. Pr. BEDDOUCHE Amocrane* | Urologie |
| 147. Pr. BENAZZOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 148. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |

149. Pr. DIMOU M'barek* Anesthésie Réanimation
 150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* Anesthésie Réanimation
 151. Pr. EL MESNAOUI Abbes Chirurgie Générale
 152. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila Oto-Rhino-Laryngologie
 153. Pr. FERHATI Driss Gynécologie Obstétrique
 154. Pr. HASSOUNI Fadil Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 155. Pr. HDA Abdelhamid* Cardiologie
 156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed Urologie
 157. Pr. IBRAHIMY Wafaa Ophtalmologie
 158. Pr. MANSOURI Aziz Radiothérapie
 159. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia Ophtalmologie
 160. Pr. RZIN Abdelkader* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 161. Pr. SEFIANI Abdelaziz Génétique
 162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 197. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 198. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 199. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 200. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 201. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 202. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 203. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 204. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 205. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 206. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 207. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 208. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---|--------------------------|
| 209. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 210. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 211. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophthalmologie |
| 212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 214. Pr. CHAOUI Zineb | Ophthalmologie |
| 215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 217. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 219. Pr. EL OTMANYAzzedine | Chirurgie Générale |
| 220. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 221. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 223. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 226. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

228. Novembre 2000

229. Pr. AIDI Saadia Neurologie
230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
231. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
232. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
233. Pr. BENCHEKROUN Nabihia Ophtalmologie
234. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
236. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
238. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
241. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
242. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
243. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
244. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
245. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
247. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
248. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

249. Pr. ABABOU Adil Anesthésie-Réanimation
250. Pr. AOUAD Aicha Cardiologie
251. Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
252. Pr. BELMEKKI Mohammed Ophtalmologie
253. Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
254. Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
255. Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
256. Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
257. Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
258. Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
259. Pr. BENYOUSSEF Khalil Dermatologie
260. Pr. BERRADA Rachid Gynécologie Obstétrique
261. Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
263. Pr. BOUHOUCHE Rachida Cardiologie
264. Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
265. Pr. CHAT Latifa Radiologie
266. Pr. CHELLAOUI Mounia Radiologie
267. Pr. DAALI Mustapha* Chirurgie Générale
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad* Radiologie
269. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira Gynécologie Obstétrique
270. Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
272. Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid Ophtalmologie
274. Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil Radiologie
276. Pr. ETTAIR Said Pédiatrie
277. Pr. GAZZAZ Miloudi* Neuro-Chirurgie
278. Pr. GOURINDA Hassan Chirurgie-Pédiatrique
279. Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale

280. Pr. KABBAJ Saad
 281. Pr. KABIRI EL Hassane*
 282. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 283. Pr. LEKEHAL Brahim
 284. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 285. Pr. MEDARHRI Jalil
 286. Pr. MIKDAME Mohammed*
 287. Pr. MOHSINE Raouf
 288. Pr. NABIL Samira
 289. Pr. NOUINI Yassine
 290. Pr. OUALIM Zouhir*
 291. Pr. SABBAAH Farid
 292. Pr. SEFIANI Yasser
 293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 294. Pr. TAZI MOUKHA Karim

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
 Urologie

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 296. Pr. AMEUR Ahmed *
 297. Pr. AMRI Rachida
 298. Pr. AOURARH Aziz*
 299. Pr. BAMOU Youssef *
 300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 301. Pr. BENBOUAZZA Karima
 302. Pr. BENZEKRI Laila
 303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 304. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 306. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 307. Pr. CHKIRATE Bouchra
 308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 310. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 311. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 312. Pr. EL MANSARI Omar*
 313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 315. Pr. HADDOUR Leila
 316. Pr. HAJJI Zakia
 317. Pr. IKEN Ali
 318. Pr. ISMAEL Farid
 319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 320. Pr. KRIOULE Yamina
 321. Pr. LAGHMARI Mina
 322. Pr. MABROUK Hfid*
 323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 325. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 327. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 328. Pr. RACHID Khalid *
 329. Pr. RAISS Mohamed
 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 331. Pr. RHOU Hakima

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie

332. Pr. SIAH Samir *
 333. Pr. THIMOU Amal
 334. Pr. ZENTAR Aziz*
 335. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan
 337. Pr. AMRANI Mariam
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 342. Pr. BOULAADAS Malik
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 344. Pr. CHAGAR Belkacem*
 345. Pr. CHERRADI Nadia
 346. Pr. EL FENNI Jamal*
 347. Pr. EL HANCHI ZAKI
 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 350. Pr. HACHI Hafid
 351. Pr. JABOUIRIK Fatima
 352. Pr. KARMANE Abdelouahed
 353. Pr. KHABOUZE Samira
 354. Pr. KHARMAZ Mohamed
 355. Pr. LEZREK Mohammed*
 356. Pr. MOUGHIL Said
 357. Pr. NAOUMI Asmae*
 358. Pr. SAADI Nozha
 359. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 360. Pr. TARIB Abdelilah*
 361. Pr. TIJAMI Fouad
 362. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah
 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 366. Pr. ALLALI Fadoua
 367. Pr. AMAR Yamama
 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 369. Pr. AZIZ Noureddine*
 370. Pr. BAHIRI Rachid
 371. Pr. BARKAT Amina
 372. Pr. BENHALIMA Hanane
 373. Pr. BENHARBIT Mohamed
 374. Pr. BENYASS Aatif
 375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 376. Pr. BOUKLATA Salwa
 377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie

380. Pr. HAJJI Leila
 381. Pr. HESSISSEN Leila
 382. Pr. JIDAL Mohamed*
 383. Pr. KARIM Abdelouahed
 384. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 385. Pr. LAAROUCI Mohamed
 386. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 387. Pr. NIAMANE Radouane*
 388. Pr. RAGALA Abdelhak
 389. Pr. SBIHI Souad
 390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 391. Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 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 Ibtiham
 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	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	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	Ophthalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophthalmologie
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 *

Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. AMAHZOUNE Brahim *

Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. FATHI Khalid

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. ABOUZAHIR Ali *

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. EL OUENNASS Mostapha

Pr. ZOUHAIR Said*

Pr. L'kassimi Hachemi*

Pr. AKHADDAR Ali *

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AGADR Aomar *

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. MESKINI Toufik

Pr. KABIRI Meryem

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pr. BASSOU Driss *

Pr. ALLALI Nazik

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. AMINE Bouchra

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. CHERRADI Ghizlan

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. KANOUNI Lamya

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. MALIH Mohamed*

Pr. BOUSSIF Mohamed*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. RAISSOUNI Zakaria*

Anesthésie Réanimation

Biochimie

Cardiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Dermatologie

Gastro-entérologie

Gynécologie obstétrique

Hématologie biologique

Hématologie biologique

Hématologie clinique

Médecine interne

Médecine interne

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Neuro-chirurgie

Neurologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Radiologie

Radiologie

Radiologie

Rhumatologie

Rhumatologie

Traumatologie orthopédique

Traumatologie orthopédique

Médecine interne

Gastro entérologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie réanimation

Radiothérapie

Radiologie

Radiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Médecine aérologique

Chirurgie plastique et réparatrice

Chirurgie pédiatrique

Urologie

Chirurgie générale

Traumatologie orthopédie

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

ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | | |
|-----|---------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces



A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde

A mon très cher père

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

A ma merveilleuse mère

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.

A Ma très chère tante et ma deuxième Mère, Fatima

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A ma très chère sœur : Sara

A notre fraternité qui m'est très chère.

Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.

Je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.

A à mon cher frère Méhdi et sa femme Jemaa

Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit-elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect, la reconnaissance et l'Amour que je vous porte.

Puisse Dieu nous accorder santé et volonté et nous unir à jamais.

Milles merci et merci.

A ma très chère nièce Rania

*En témoignage de l'affection que je t'ai toujours réservé.
J'espère que tu trouveras à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A la mémoire de mes grands parents maternels

J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour que vous nous partagiez ce bonheur.

Puisse dieu vous réserver sa démenche à sa bien large miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.

A mes meilleurs amis: Youssouf; Charaf;

Leila et Kounta

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.



Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur M. EL Azzouzi abd RAHIM

Professeur de réanimation anesthésie

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour
vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur A. El Hijri
Professeur de réanimation anesthésie

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur M. Alilou
Professeur de réanimation anesthésie

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Raouf Mohcine
Professeur agrégé de chirurgie générale

*Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail,
votre soutien était de grand apport.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Ifrine Lahcen
Professeur agrégé de chirurgie générale

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et
une simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le
jury de cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et
profond respect.*



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	3
I - PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE.....	4
1. L'hémostase primaire	4
1.1 Les paramètres intervenant dans l'hémostase primaire	4
1.1.1 La paroi vasculaire	4
1.1.2 Les plaquettes	5
1.1.3 Les facteurs plasmatiques	6
1.2 Fonctionnement.....	7
1.2.1 Vasoconstriction réflexe	7
1.2.2 L'adhésion des plaquettes.....	7
1.2.3 L'activation plaquettaire	7
1.2.4 L'agrégation plaquettaire.....	7
1.2.5 La formation du clou plaquettaire	8
2. La coagulation	8
2.1 Les facteurs de coagulation	8
2.1.1 Le calcium	9
2.1.2 Les lipides	9
2.1.3 La thromboplastine tissulaire	9
2.1.4 Les protéines plasmatiques	9
2.2 La voie endogène.....	11
2.3 La voie exogène.....	12
2.4 La voie commune	12
2.4.1 La thrombinoformation.....	12
2.4.2 Formation et stabilisation de la fibrine	13

3. La Fibrinolyse.....	14
3.1 Le plasminogène.....	14
3.2 Les activateurs du plasminogène.....	15
3.3 La plasmine.....	15
II. EXPLORATION DE L'HEMOSTASE :.....	19
1. Exploration de l'hémostase primaire.....	19
1.1 Numération plaquettaire.....	19
1.2 Examens de deuxième intention	19
1.2.1 Temps de saignement (TS).....	20
1.2.2 Facteur Willebrand.....	20
1.2.3 Tests d'agrégation plaquettaire	21
2. Exploration de la coagulation.....	21
2.1 Temps de Quick (TQ) :.....	21
2.2 Temps de céphaline avec activateur :.....	22
2.3 Taux de fibrinogène :.....	22
3. Exploration de la fibrinolyse	23
3.1 Tests globaux.....	23
3.1.1 Temps de lyse des euglobulines (test de von kaulla)	23
3.1.2 Lyse d'un caillot de sang total.....	23
3.1.3 Dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF).....	23
3.1.3 Dosage des D-dimères	23
3.2 Tests spécifiques.....	23

OBSERVATION.....	24
DISCUSSION.....	28
I. LES ANOMALIES DE L'HEMOSTASE.....	29
1. L'hémophilie.....	29
1.1 Définition	29
1.2 Diagnostic	30
1.3 Sévérité de l'hémophilie	31
1.4 Traitement	32
1.4.1 Principes du traitement	32
1.4.2 Stratégie thérapeutique en périopératoire	33
2. La maladie de Willebrand.....	35
2.1 Historique	35
2.2 Epidémiologie.....	38
2.3 Physiopathologie	39
2.3.1 Rôle dans l'hémostase primaire	39
2.3.2 Rôle dans la coagulation.....	40
2.4 Classification	43
2.4.1 Maladie de Willebrand de type 1.....	43
2.4.2 Maladie de Willebrand de type 2.....	43
2.4.3 Maladie de Willebrand de type 3.....	46
2.5 Manifestations cliniques	46
2.6 Origine	47
2.6.1 Système héréditaire.....	47
2.6.2 Système immunitaire	48
2.7 Diagnostic biologique.....	48

2.7.1 Examens de routine.....	50
2.7.2. Les tests spécifiques	53
2.7.3 Tests discriminatifs et spécialisés.....	55
II. MALADIE DE WILLBRAND ET ANESTHESIE	58
1. La prise en charge préopératoire	58
1.1 Anamnèse.....	58
1.1.1 Antécédents personnels	58
1.1.2 Les antécédents familiaux/ héréditaires.....	59
1.2 Bilan biologique.....	59
2. La stratégie thérapeutique	60
2.1 Objectifs.....	60
2.2 Moyens thérapeutiques	60
2.2.1 La Desmopressine ou DDAVP (d-amino-amino-d-arginine- vasopressine)	60
2.2.2 Le traitement substitutif par la perfusion de concentrés de facteur Willebrand	63
2.2.3 Facteur de von Willebrand recombinant (r-VWF).....	65
2.3 Schémas thérapeutiques	65
2.3.1 Maladie de Willebrand type 1	66
2.3.2 Les autres types de maladie de Willebrand	66
3. Prise en charge post-opératoire :	68
CONCLUSION.....	70
RESUMES	72
BIBLIOGRAPHIE.....	76



ABBREVIATIONS



VGM : volume globulaire moyen
PGI2 : prostaglandine 12
tpA : activateur tissulaire du plasmmogène
ATP : adénosine triphosphate
vWF : facteur de von willbrand
ADP : adénosine diphosphate
PFC : produit frais congelé
SFS : facteur stabilisant de fibrine
K : kalikréine
PK : prékallikréine
FVII : facteur proconvertine
FVIII : facteur antihémophilique A
PDF : produit de dégradation de fibrine
TFPI : inhibiteur du facteur tissulaire
TS : temps de saignement
TCA : temps de céphaline activée
TP : taux de prothrombine
TQ : temps de quick
MW : maladie de willbrand
vWF Ag : antigène du facteur willebrand
FVIII C : taux du facteur VIII coagulant
vWF RCo : activité cofacteur de ristocétine

DDAVP : desmopressine (Minirin®)
ALRIV : anesthésie locorégionale intraveineuse
vW : von willebrand
INR : International normalized ratio
FT : facteur tissulaire
ACTH : Adrénocorticotropin hormone



INTRODUCTION



Décrite pour la première fois en 1926, la maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies hémostatiques constitutionnelles (1% de la population).

Sa transmission est autosomale généralement dominante, liée à une anomalie soit quantitative, soit qualitative du facteur Willebrand.

La maladie de Willebrand peut retentir sur l'hémostase primaire et sur la coagulation plasmatique, avec des conséquences hémorragiques non négligeables.

En raison de ce risque hémorragique accru, la prise en charge périopératoire d'un patient porteur de la maladie de Willebrand représente un véritable défi pour l'anesthésiste-réanimateur.

La maîtrise du risque hémorragique passe par une évaluation préopératoire minutieuse et une stratégie thérapeutique appropriée.

Dans ce travail, nous rapportons le cas d'un patient porteur de la maladie de Willebrand opéré au bloc opératoire central de l'hôpital Avicenne.

L'objectif est de discuter, à la lumière de cette observation, les spécificités de la prise en charge périopératoire des anomalies de l'hémostase de façon globale et de la maladie de Willebrand en particulier.



Rappel
physiologique



I - PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE [1,2]

L'hémostase comprend l'ensemble des processus qui permettent au sang de se solidifier rapidement pour obturer une brèche vasculaire et de lyser le caillot une fois la cicatrisation terminée. Les principaux intervenants sont représentés par les facteurs plasmatiques de la coagulation, les plaquettes et la paroi vasculaire. L'hémostase comporte trois phases souvent intriquées, représentées par l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.

1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire comprend l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et certains facteurs de coagulation. Elle aboutit à la constitution d'un thrombus blanc, essentiellement plaquettaire qui obture rapidement la brèche vasculaire.

L'hémostase primaire comprend un certain nombre de paramètres intervenants dans la mise en jeu de sa physiologie.

1.1 Les paramètres intervenant dans l'hémostase primaire

1.1.1 La paroi vasculaire

La paroi vasculaire est composée d'une couche de cellules endothéliales qui recouvre des cellules musculaires lisses, plus nombreuses dans les artères que dans les veines.

La surface luminale des cellules endothéliales normales n'est pas thrombogène. Cette non thrombogénicité est assurée par la synthèse et la sécrétion de divers substances dont :

- les molécules inhibitrices des plaquettes (prostacycline, monoxyde d'azote...);
- les inhibiteurs de la coagulation (thrombomoduline, protéine S...);
- les activateurs de la fibrinolyse (Tissue Plasminogen Activator ou t-PA, Urokinase Plasminogen Activator ou u-PA).

Le sous-endothélium est formé de tissu conjonctif. Il s'agit d'une surface thrombogène, activant les plaquettes et la coagulation. Ceci est lié à la présence de molécules de collagène, de microfibrilles, de facteur Willebrand et d'autres molécules adhésives qui vont permettre l'adhésion des plaquettes.

1.1.2 Les plaquettes

Les plaquettes sont des fragments cytoplasmiques relargués dans le sang par les mégacaryocytes de la moelle osseuse. A l'état physiologique, elles circulent sous forme discoïde de 2µm de diamètre, à raison de 150 000 à 400 000/ mm³ de sang.

La durée de vie des plaquettes est de 7 à 12 jours. 30% environ de leur masse est séquestrée chaque jour dans la rate.

Le cytoplasme des plaquettes contient des filaments d'actine, un système canaliculaire ouvert et un système tubulaire dense, des granules denses (contenant ADP et ATP, calcium et sérotonine) et des granules alpha (contenant, entre autres, le facteur 4 plaquettaire, fibrinogène, facteur Willebrand). Leur membrane est formée d'une double couche de phospholipides, qui sont à la fois,

la source de métabolites actifs comme les prostaglandines, et servent de support aux facteurs vitamine K-dépendants au cours de la coagulation. Des glycoprotéines sont ancrées dans cette bicouche, dont certaines ont une fonction de récepteur.

1.1.3 Les facteurs plasmatiques

Le facteur Willebrand (VWF)

Le facteur von Willebrand est une protéine présente dans le plasma, les granules alpha des plaquettes, les cellules endothéliales et le sous endothélium. Sa structure est hétérogène car il résulte d'une polymérisation plus ou moins importante d'une structure monomérique de base de 270 KD, et les formes de haut poids moléculaire sont les plus efficaces pour l'hémostase primaire.

Le gène codant pour le facteur von Willebrand est situé sur le chromosome 12. Sa taille est de 178 Kb et il comporte 52 exons.

Le facteur Willebrand est chargé de deux fonctions principales : l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire d'une part et le transport et la protection du facteur VIII de la coagulation d'autre part.

Pour assurer ses fonctions, le facteur von Willebrand doit être présent en quantités suffisantes dans le sang et posséder une structure normale lui permettant de fixer les plaquettes, les parois de vaisseaux et le facteur VIII de la coagulation.

Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine synthétisée par le foie et faite de 3 paires de chaînes reliées par des ponts dits sulfures. Il joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire et de substrat lors de la coagulation plasmatique.

1.2 Fonctionnement

1.2.1 Vasoconstriction réflexe

La vasoconstriction réflexe est un élément de défense important, efficace surtout pour les vaisseaux de petit calibre. La diminution du calibre peut atteindre jusqu'à 40% de sa taille initiale.

1.2.2 L'adhésion des plaquettes

La lésion vasculaire met à nu le sous-endothélium thrombogène, permettant l'adhésion des plaquettes à son niveau. Cette adhésion fait intervenir la liaison de la glycoprotéine Ib/IX (GP Ib/IX) de la membrane plaquettaire au facteur von Willebrand.

1.2.3 L'activation plaquettaire

Les plaquettes activées changent de forme, se contractent et par un mécanisme actif expulsent les granules contenant des éléments ayant une activité agrégante : ADP, adrénaline, noradrénaline. Ces éléments vont provoquer l'activation d'autres plaquettes et l'agrégation plaquettaire.

1.2.4 L'agrégation plaquettaire

L'agrégation plaquettaire correspond à l'accotement des plaquettes entre elles. Elle s'effectue en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes lors de l'étape précédente (activation plaquettaire). Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène qui se fixent sur un récepteur de la membrane plaquettaire qui est le complexe glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).

Cette étape devient, rapidement irréversible sous l'action de la thrombine, générée par la coagulation plasmatique, elle-même déclenchée très rapidement après la lésion du vaisseau.

1.2.5 La formation du clou plaquettaire

Les plaquettes agrégées meurent très rapidement, leurs membranes fusionnent et les cellules sont lysées libérant ainsi les éléments du cytoplasme. L'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé clou plaquettaire ou clou hémostatique ou encore thrombus blanc.

2. La coagulation

La coagulation, juste à la fin de l'hémostase primaire, prend le relais en consolidant le clou plaquettaire car l'hémostase primaire étant insuffisante pour arrêter complètement l'hémorragie à elle seule.

L'étape finale de la coagulation est de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'action de la trombine, elle-même issue d'un zymogène inactif : la prothrombine. Pour cela, de nombreux facteurs plasmatiques mais aussi plaquettaires interviennent par une série de réactions.

Classiquement, deux voies (intrinsèque et extrinsèque) interviennent dans un premier temps pour activer le facteur X. Ensuite, il y a la voie commune qui aboutit à la formation de la thrombine.

2.1 Les facteurs de coagulation

Ces facteurs sont des protéines plasmatiques circulant au stade inactif et indiqués en chiffre romains accompagnés d'un 'a' lorsqu'ils sont activés. Ils comprennent le calcium, les lipides, la thromboplastine tissulaire et des protéines plasmatiques au nombre de 11.

2.1.1 Le calcium

L'ion calcium est indispensable à la coagulation. Il permet de lier les plaquettes anioniques (activées) aux enzymes de la coagulation.

2.1.2 Les lipides

Ils comportent le facteur 3 plaquettaire (ou phospholipide plaquettaire) et les phospholipides apportés par la thromboplastine tissulaire.

2.1.3 La thromboplastine tissulaire

Il s'agit d'un récepteur présent à la surface de nombreuses cellules de l'organisme, mais qui est absent physiologiquement du secteur musculaire.

2.1.4 Les protéines plasmatiques

✚ Le fibrinogène (facteur I)

Il est synthétisé par le foie et les plaquettes. Sa synthèse est augmentée par l'ACTH, les endotoxines bactériennes et la grossesse.

✚ Les facteurs du groupe de la prothrombine

- le facteur II ou Prothrombine ;
- le facteur VII ou Proconvertine ;
- le facteur IX ou facteur anti-hémophilique B ;
- le facteur X ou facteur Stuart.

Ces quatre facteurs, dits vitamine K- dépendants, sont synthétisés au niveau du foie en présence obligatoire de la vitamine K.

A usage thérapeutique, ils peuvent être isolés et concentrés sous forme de fraction plasmatique : le PPSB (Prothrombine- Proconvertine –Stuart – anti-hémophilique B).

✚ Le facteur VIII ou anti-hémophilique A

Le facteur VIII est une protéine instable, labile, absente dans le sérum et synthétisée par le foie. Il circule sous la forme d'un complexe : VIII-FVW. Sa demi-vie est de 16 heures. Ce facteur se présente sous trois formes thérapeutiques :

- PFC (plasma frais congelé) ;
- VIII recombinant ;
- VIII : produit de fractionnement du sang.

✚ La proaccélélerine ou facteur V

Protéine instable, labile (surtout en l'absence du calcium), absent dans le sérum et synthétisé par le foie.

✚ Les facteurs contacts

- Le facteur XI ou facteur thromboplastique ou facteur Rosenthal ;
- Le facteur XII ou facteur Hageman.

✚ Le facteur XIII ou facteur stabilisant de la fibrine

✚ Deux protéines du système des kinines

Semblent nécessaires à une coagulation normale in vitro en activant le facteur XII. Il s'agit de :

- kininogène ou facteur Fitzgerald ou facteur Flaujeac ou Williams ;
- la prékallikréine ou facteur Fletcher.

Les différentes protéines plasmatiques et leurs caractéristiques sont représentées sur le tableau I.

Tableau I : les protéines plasmatiques de la coagulation

Les protéines plasmatiques de la coagulation.			
	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
Activateurs			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine k	50-120
V	Proaccélélerine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine k	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine k	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine k	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékalliceréine = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150
Inhibiteurs			
ATIII	Antithrombine III	Foie	50-70
PC	Protéine C	Foie + vitamine k	6-8
PS	Protéine S	Foie + vitamine k	ND
ND = non déterminé			

2.2 La voie endogène

La voie endogène est une voie qui fait appel aux facteurs plasmatiques qu'elle active, au contact du sang avec le collagène de l'endothélium vasculaire lésé.

C'est une cascade de réactions enzymatique mettant en jeu :

➤ **Dans un premier temps les facteurs dits contacts qui sont :**

- ❖ le XI ou facteur Rosenthal ;
- ❖ le facteur XII ou facteur Hageman ;
- ❖ la Kallicréine (k) ou facteur Fletcher provenant de l'activation de la prékallicréine (PK) ;
- ❖ le kininogène de haut poids moléculaire qui est le facteur Flaoujeac.

➤ **Dans un second temps les autres facteurs :**

- ❖ le facteur anti-hémophilique B ou facteur IX ;
- ❖ le facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII ;
- ❖ les phospholipides de la membrane plaquettaire, le facteur 3 plaquettaire (F3P) ;
- ❖ le calcium.

2.3 La voie exogène

La voie exogène, quant à elle, fait intervenir le facteur VII et le facteur tissulaire (FT) formant le complexe (FT-FVII). Ce dernier active rapidement le facteur X en présence du calcium.

2.4 La voie commune

2.4.1 La thrombinofomation

Les voies endogène et exogène mènent toutes les deux à l'activation du facteur X.

Le facteur Xa active le facteur V et forme un complexe avec le facteur Va, en présence du calcium et des phospholipides de la membrane plaquettaire.

Ce complexe, encore appelé prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Le facteur V est aussi activé par la thrombine formée, ce qui amplifie le phénomène.

2.4.2 Formation et stabilisation de la fibrine

La thrombine va transformer le fibrinogène (facteur I) en fibrine.

La dernière étape de la coagulation fait intervenir le facteur XIIIa qui vient stabiliser le caillot de la fibrine en rendant insoluble le polymère de fibrine.

L'activation du facteur XIII est accélérée par la thrombine, ainsi que par la fibrine.

Il importe de souligner qu'in vivo, la coagulation est initiée par le contact entre facteur tissulaire et facteur VII, qui s'active en FVIIa. Ce contact est autorisé par une brèche vasculaire ou une activation endothéliale. Le couple facteur VII activé (FVIIa)-facteur tissulaire est capable d'activer le facteur X en facteur X activé (FXa) , mais aussi d'activer le facteur IX en facteur IX activé, qui activera ensuite le facteur X (figure 1).

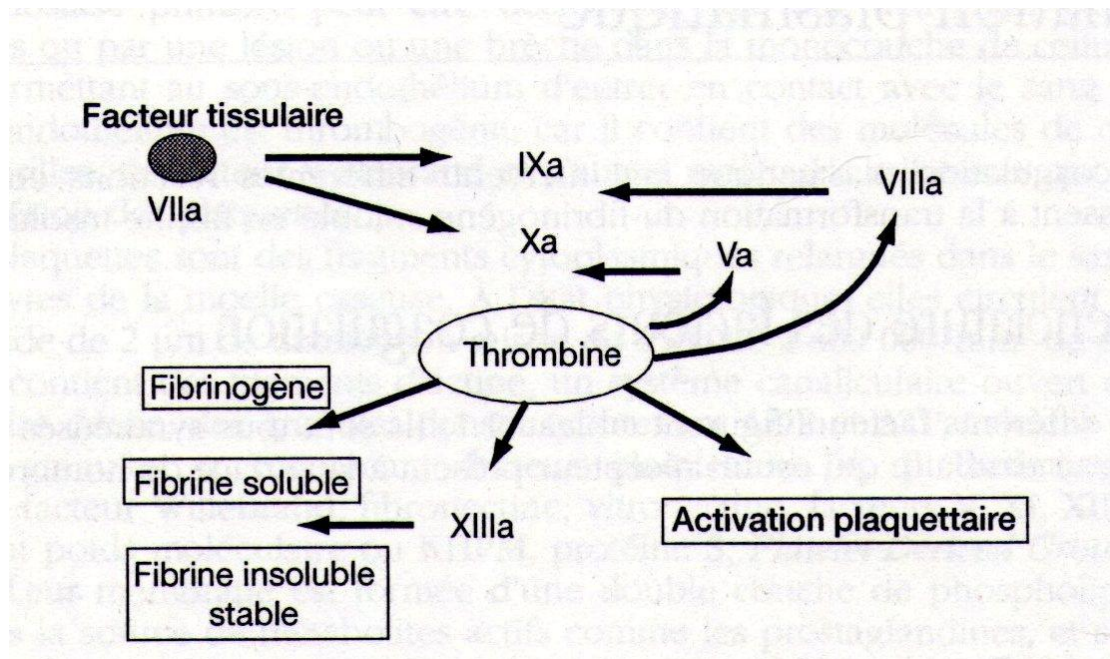


Figure 1 : Activation de la coagulation in vivo

3. La Fibrinolyse

La fibrinolyse est l'ensemble des processus qui tendent à solubiliser la fibrine insoluble par l'action d'une enzyme spécifique qui est la plasmine et qui rendent ainsi le réseau vasculaire plus perméable. Ainsi, la dissolution du caillot de fibrine intervient en 7 à 10 jours car une fois la cicatrisation terminée le caillot devient inutile.

La fibrinolyse fait appel à différents facteurs :

3.1 Le plasminogène

C'est une glycoprotéine de 791 acides aminés, synthétisé par le foie et présente dans le plasma, avec une concentration plasmatique entre 100 à 200 µg/l et une demi-vie de 48 heures.

3.2 Les activateurs du plasminogène

Ils activent la transformation du plasminogène en plasmine et sont représentés par :

+ L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

Le t-PA est synthétisée principalement par les cellules endothéliales. Il est secrété localement sous l'action de l'histamine, l'adrénaline, la thrombine, le facteur Xa, l'hypoxie.

+ L'urokinase (u-PA)

Elle est produite par les cellules rénales. La forme native, pro-urokinase, monocaténaire, est transformée en urokinase par la plasmine, bicaténaire. Le rôle physiologique de l'urokinase est secondaire par rapport au t-PA. Les facteurs contact (XII, prékallicréine, KHPM) sont également capables d'activer la pro-urokinase.

3.3 La plasmine

La plasmine, encore appelée fibrinolyse est une protéase de 560 acides aminés. Elle est obtenue grâce au plasminogène présent entre les mailles du caillot qui est transformé en elle sous l'action des activateurs (tPA et urokinase).

La génération de plasmine sous l'action du t-PA est contrôlée par un inhibiteur du t-PA, dit PAI qui existe sous deux formes : PAI 1 et PAI 2. Il existe aussi des inhibiteurs directs de la plasmine générée, qui neutralisent les traces de plasmine en excès : l' α_2 anti-plasmine et le α_2 macroglobuline.

La plasmine protéolyse le fibrinogène, la fibrine, les facteurs V et VIII. L'effet le plus important est celui sur le fibrinogène et sur la fibrine, qui sont lysés en produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF). Parmi ces produits, les plus petits sont les fragments D et E issus de la dégradation du fibrinogène, et les D-Dimères provenant de la dégradation de la fibrine stabilisée.

L'ensemble de la physiologie de l'hémostase et de la fibrinolyse est représenté sur les figures 2 et 3.

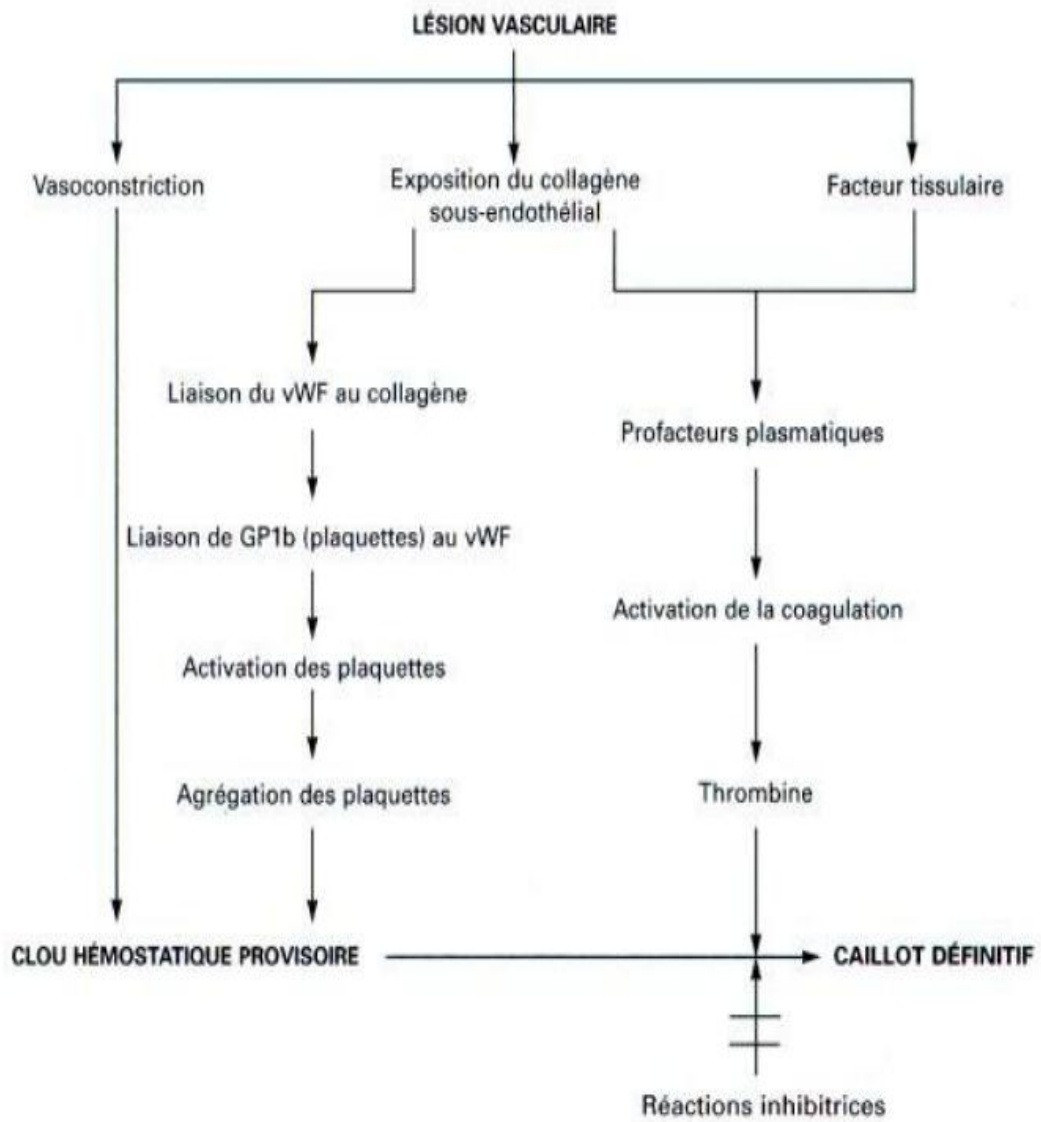


Figure 2 : séquences de l'hémostase

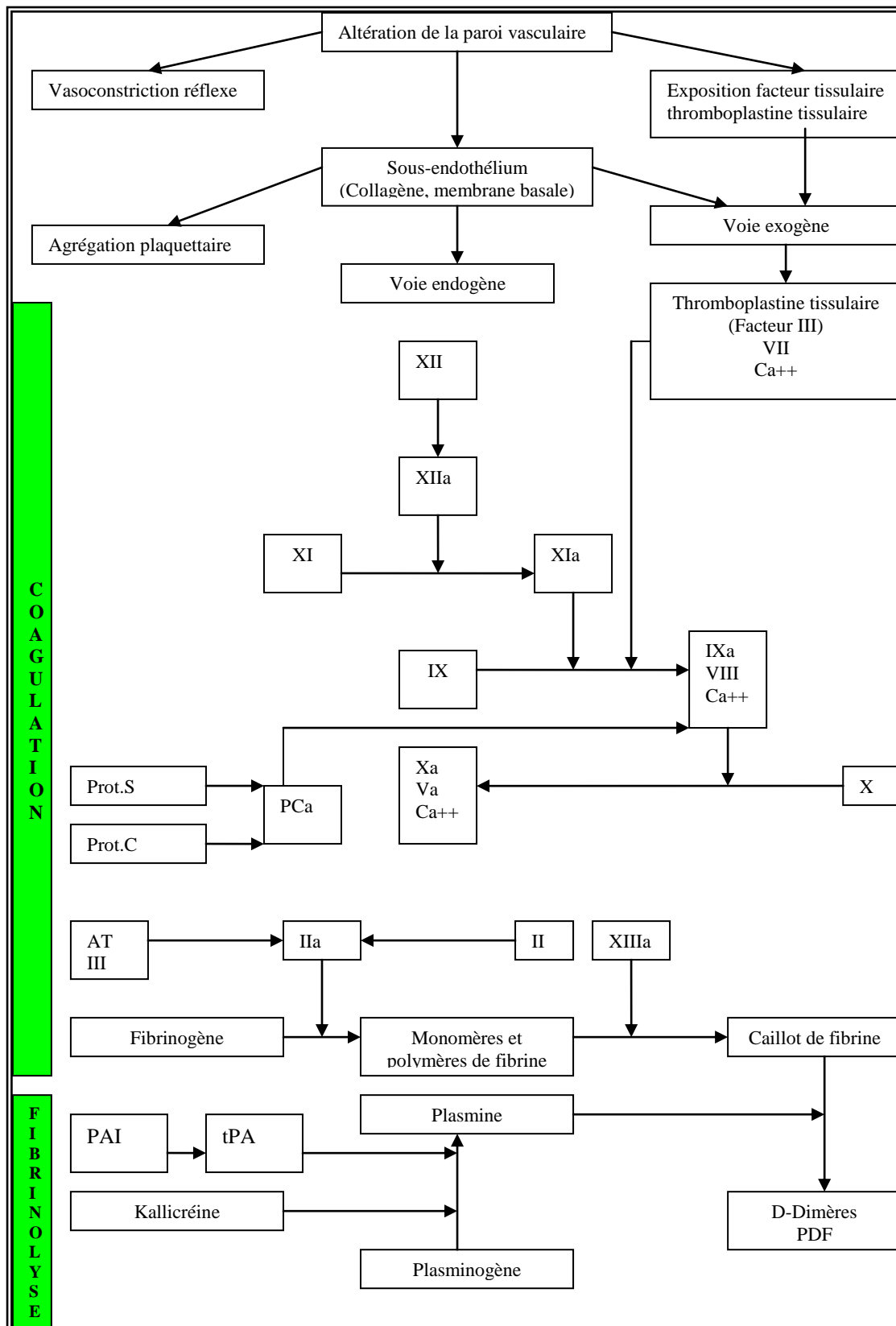


Figure 3 : Physiologie de l'hémostase et de la fibrinolyse

II. EXPLORATION DE L'HEMOSTASE : [3-7]

En préopératoire, l'exploration de l'hémostase a un double objectif :

- diagnostic d'une anomalie constitutionnelle ou acquise, hémorragique ou prothrombotique ;
- surveillance de l'hémostase dans un contexte évaluatif et ajustement des thérapeutiques.

1. Exploration de l'hémostase primaire

1.1 Numération plaquettaire

La numération plaquettaire représente le seul examen de première intention de l'hémostase primaire. En effet, l'anomalie de l'hémostase primaire la plus fréquente est représentée par les thrombopénies acquises.

La numération plaquettaire est réalisée sur du sang total anti-coagulé par l'EDTA, dans le même temps que l'hémogramme. Les valeurs normales sont comprises entre 150000 et 400000 éléments/mm³.

Les erreurs de numération sont relativement fréquentes. L'agrégation partielle in vitro, due au prélèvement ou induite par l'anticoagulant utilisé conduit à une sous-estimation du nombre de plaquettes circulantes. Il est indispensable d'estimer celui-ci à partir d'un frottis sanguin coloré examiné au microscope.

1.2 Examens de deuxième intention

Les examens de deuxième intention sont orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique.

1.2.1 Temps de saignement (TS)

Il permet une exploration in vivo de l'hémostase primaire, théoriquement globale. La technique de DUKE à l'oreille doit être abandonnée car elle manque de sensibilité et de reproductibilité.

Les techniques d'IVY à l'avant bras, soit par piqûres à l'aide de microlances stériles (valeur normale <5min), soit par incision à l'aide de dispositifs commerciaux (Simplat I ou II : valeur normale < 10min ou Surgicut valeur normale < 8min) sont les seules utilisables.

S'il existe des anomalies en faveur de l'hémostase primaire, des examens spécifiques doivent être réalisés. Il s'agit de la mesure du complexe facteur VIII/Facteur Willebrand et des tests d'agrégation plaquettaire.

1.2.2 Facteur Willebrand

L'approche du diagnostic des syndromes de Willebrand, constitutionnels ou acquis, est faite par mesure de l'activité biologique du facteur de von Willebrand (vWF), selon la technique d'agglutination en présence de ristocétine (vWF rist Cof). Le résultat de l'activité vWF rist Cof doit être confronté au taux de vWF mesuré par technique immunologique (vWF-Ag) et à celui du facteur VIII anti-hémophilique A (VIII :C) que le vWF a pour rôle de transporter dans le plasma. Les valeurs normales sont comprises entre 50 et 150 UI/dl (ou %), avec des valeurs en moyenne plus basses chez les sujets de groupe sanguin O.

Pour établir le diagnostic de la forme de la maladie de Willebrand. Les valeurs données par les trois techniques sont indispensables. Lorsque le diagnostic précis a été porté, la prise en charge thérapeutique du patient peut être réalisée à l'aide du taux de vWF-Ag et/ou du facteur VIII : C.

1.2.3 Tests d'agrégation plaquettaire

Ils peuvent être réalisés en laboratoires spécialisés pour étudier les fonctions plaquettaires. Le volume du sang nécessaire est important, (d'au moins 10ml de sang citraté). Par l'utilisation d'une combinaison d'agents agrégants dont les plus courants sont l'ADP, le collagène, l'acide arachidonique, l'épinéphrine, il est possible d'orienter le diagnostic vers l'une ou l'autre des thrombopathies : maladie de Glanzmann, maladie de pool vide, déficit enzymatique...

Cette orientation diagnostique sera confirmée par des examens spécialisés adaptés à chaque cas.

2. Exploration de la coagulation

Deux tests simples, permettent de dépister la majorité des anomalies de la coagulation et font partie des examens de première intention. Il s'agit du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline avec activateur (TCA). On peut y associer le taux de thrombine (TT) qui est lui-même remplacé le plus souvent par la mesure du taux de fibrinogène puisque les dysfibrinogénémies et les hypofibrinogénémies sont les causes les plus fréquentes d'allongement du TT en dehors du traitement par l'héparine.

2.1 Temps de Quick (TQ) :

Il explore les facteurs mis en jeu dans la voie dite exogène de la coagulation, c'est-à-dire les éléments du complexe prothrombinique (facteurs II, V, VII et X) et le fibrinogène. Il est mesuré en secondes (valeur normale de 10 à 12 secondes) mais généralement exprimé en pourcentage de la normale, alors improprement appelé taux de prothrombine (valeur normale de 70 à 100%).

L'activité en % diminue lorsque le temps de coagulation s'allonge, mais la relation entre le TP et le TQ n'est pas linéaire ;

2.2 Temps de céphaline avec activateur :

Il explore les facteurs mis en jeu lors de la voie dite endogène de la coagulation, c'est-à-dire les facteurs contacts (prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire), les facteurs XII, XI, X, IX, VIII, V, II et le fibrinogène.

La valeur normale du TCA est comprise entre 30 et 45 secondes suivant l'appareil et le réactif. Le résultat est exprimé en secondes ou en rapport temps du patient / temps du contrôle. Tout écart de plus de 10 secondes est considéré comme pathologique.

Contrairement au TP, le TCA n'a pas de valeur prédictive du risque hémorragique. Le test est sensible à de nombreuses anomalies qui n'ont pas d'incidence sur le risque hémorragique. Ainsi, le TCA est considéré comme test de dépistage de nombreuses anomalies qui doivent être identifiées et qualifiées par des épreuves complémentaires. Il n'a aucune spécificité pour les anomalies hémorragiques et sa sensibilité n'est pas absolue.

2.3 Taux de fibrinogène :

Sa mesure est réalisée par une méthode fonctionnelle dérivée du taux de thrombine, explorant la fibrinoformation d'une manière plus large. Les valeurs normales augmentent de manière continue avec l'âge et sont comprises entre 2 et 4g/l chez l'adulte.

Le TP et le TCA sont peu sensibles aux hypofibrinogénémies modérées (jusqu'à 0,50 g/l), ce qui justifie de mesurer le fibrinogène par une technique spécifique.

3. Exploration de la fibrinolyse

L'exploration de la fibrinolyse se fait principalement devant un syndrome hémorragique non expliqué, dans certaines situations chirurgicales et devant une situation de thromboses récidivantes non expliquées.

3.1 Tests globaux

3.1.1 Temps de lyse des euglobulines (test de von kaulla)

C'est le temps de lyse d'un caillot formé à partir d'un plasma déplété en inhibiteurs de la fibrinolyse par précipitation en milieu acide. Le temps normal est supérieur à trois heures et il est diminué en cas d'activation de la fibrinolyse.

3.1.2 Lyse d'un caillot de sang total

Il s'agit d'une méthode longue (72h) qui n'est plus utilisée.

3.1.3 Dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF)

Leur augmentation peut être le reflet d'une hypercoagulation.

3.1.3 Dosage des D-dimères

Les D-dimères sont spécifiques de la dégradation de la fibrine. Ils sont le reflet direct de l'activité fibrinolytique. Une valeur normale exclut la présence d'un dépôt de fibrine évolutif.

3.2 Tests spécifiques

Il s'agit de tests explorant les diverses protéines mises en jeu dans la fibrinolyse, par leur dosage antigénique ou par exploration de leur activité fonctionnelle. Ils concernent principalement le dosage du plasminogène, des activateurs (t-PA) et des inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI, alpha2-macroglobuline, alpha2-antiplasmine).



Observation



Un patient de 32 ans, a été programmé au bloc opératoire central de l'hôpital Avicenne pour cure chirurgicale d'une récurrence de fistule anale.

Dans ses antécédents, on retrouvait une maladie de von Willebrand de type 1. Celle-ci a été découverte à la suite d'une intervention pour la même pathologie.

Le patient a été opéré, en effet, deux ans auparavant pour fistule anale. L'examen préanesthésique n'avait pas décelé d'anomalies particulières. L'intervention chirurgicale a eu lieu sous anesthésie générale balancée. Aucun incident particulier n'a été relevé en peropératoire.

Les suites opératoires ont été marquées par la survenue, le lendemain de l'intervention, d'un saignement localisé au niveau de la plaie opératoire.

Devant l'abondance du syndrome hémorragique, une réintervention chirurgicale à visée hémostatique a été jugée nécessaire. Celle-ci a eu lieu au 3ème jour postopératoire.

En postopératoire, il y avait persistance du saignement, mais de faible abondance.

La survenue de ce syndrome hémorragique en périopératoire chez un jeune patient, sans antécédents particuliers, a suscité la pratique d'un bilan d'hémostase.

Un bilan de première intention a relevé les données suivantes :

- un temps de céphaline avec activateur (TCA) de 50 secondes pour un témoin de 30 secondes ;
- un taux de prothrombine (TP) à 76% ;

- un taux de fibrinogène à 3,2 g/l ;
- un taux de plaquettes à 277.000 éléments / mm³ ;
- un temps de saignement (TS) selon la méthode d'IVY à 12 minutes et 20 secondes.

Les anomalies relevées au décours du bilan initial ont nécessité la pratique d'un bilan d'hémostase de seconde intention.

Les résultats étaient comme suit :

- un taux du facteur VIII à 17% ;
- une activité du cofacteur de la ristocétine du vWF (vWF rist Cof) à 12% ;
- un taux de Willebrand antigène à 12%.

Le diagnostic retenu était celui d'une maladie de Willebrand de type 1.

A l'occasion de l'intervention programmée, deux ans après, pour la récurrence de fistule anale, l'examen préanesthésique ne décelait pas d'anomalies notables. L'anamnèse relevait, toutefois, des saignements cutanéomuqueux facilement provoqués (gingivorragies, lésions ecchymotiques...). Le bilan d'hémostase montrait un TCA allongé (48 secondes / 30 secondes) avec un temps de saignement selon la méthode d'IVY à 10 minutes.

Le patient a bénéficié de la cure de sa récurrence de fistule anale sous anesthésie générale balancée.

En périopératoire, une administration parentérale de la DDAVP (Minirin®) (D - amino - D - arginine - vasopressine) a eu lieu selon le protocole suivant :

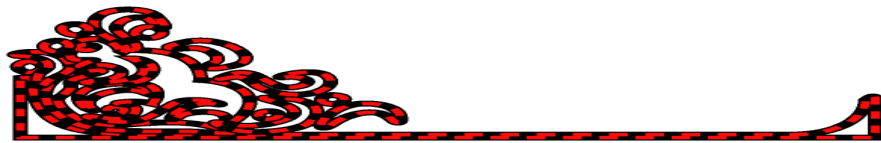
- perfusion intraveineuse de DDAVP à raison de 0,3µg/kg une heure avant la chirurgie ;
- réinjection de la même dose 12 heures après l'intervention.

Les suites opératoires ont été simples, avec absence en particulier de toute complication hémorragique.

Le patient a quitté la structure trois jours après l'intervention.



Discussion



Les anomalies de l'hémostase, acquises ou constitutionnelles, sont associées à un risque hémorragique élevé.

Parmi les anomalies constitutionnelles de l'hémostase les plus fréquentes, on retient la maladie de Willebrand et l'hémophilie.

Dans ce qui va suivre et à la lumière de l'observation rapportée, nous allons axer sur les modalités de la prise en charge périopératoire de la maladie de Willebrand. Avant cela, nous allons rappeler les moyens de diagnostic et de traitement des anomalies de l'hémostase de façon globale, notamment l'hémophilie et la maladie de Willebrand.

I. LES ANOMALIES DE L'HEMOSTASE

1. L'hémophilie

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire grave.

L'hémophilie A due à un déficit en facteur VIII (F VIII) touche environ une naissance sur 5 000 enfants de sexe masculin, et l'hémophilie B due à un déficit en facteur IX (F IX) concerne une naissance sur 30 000.

1.1 Définition [8-10]

L'hémophilie est une maladie hémorragique, héréditaire, liée au chromosome X, de transmission récessive. Elle touche les sujets de sexe masculin, avec une fréquence de 10/ 10000 habitants environ.

L'hémophilie consiste en un dysfonctionnement de l'un des facteurs de la coagulation : le facteur VIII dans l'hémophilie A, et le facteur IX dans l'hémophilie B.

Le dysfonctionnement de ces facteurs peut être partiel (hémophilie mineure ou modérée) ou complet (hémophilie sévère).

1.2 Diagnostic [11-16]

Le diagnostic prénatal se fait par les dosages biologiques des facteurs VIII et IX à la 18ème semaine de grossesse (par prélèvement de sang fœtal au niveau du cordon sous échographie) ou par l'étude de l'ADN des villosités chorales à la 10ème semaine. Il est pratiqué chez les femmes conductrices ou potentiellement conductrices d'hémophilie majeure (hémophilie A ou B).

Les autres circonstances diagnostiques sont fonction de la gravité du déficit en F VIII ou F IX.

Les hémophiles majeurs saignent spontanément, souvent de façon prolongée et récidivante. Les hémophiles mineurs saignent plus rarement et le plus souvent après un traumatisme.

Dans la forme majeure, les premières hémorragies surviennent vers l'âge d'un an (hématome, ecchymoses...). Les hémorragies non extériorisées sont les plus fréquentes (hémarthroses, hématomes musculaires...).

- La première étape du diagnostic repose sur un interrogatoire minutieux, à la recherche d'une « histoire hémorragique personnelle et/ou familiale », qui permettra d'identifier les accidents hémorragiques et les complications survenues dans certaines situations cliniques, caractéristiques de cette maladie constitutionnelle de l'hémostase, telles que les extractions dentaires, les amygdalectomies et les adénoïdectomies.

- La seconde étape du diagnostic sera confiée au laboratoire d'hémostase spécialisé qui, devant un allongement isolé du TCA, effectuera le dosage des facteurs de la coagulation pour
 - identifier et caractériser le déficit en facteur VIII ou en facteur IX ;
 - rechercher la présence éventuelle d'un inhibiteur du facteur VIII ou du facteur IX et titrer cet inhibiteur si nécessaire.

✚ *En cas d'hémophilie A*, il est indispensable de compléter le phénotype par le dosage du facteur VIII antigène et par le dosage du facteur Willebrand, en particulier pour le dépistage des femmes conductrices.

✚ *En cas d'hémophilie B*, il est indispensable de compléter le phénotype par le dosage du facteur IX antigène.

Par ailleurs, il faut éliminer la possibilité d'une hémophilie A acquise (non héréditaire) liée à un auto anticorps VIII (sujets âgés, maladies auto-immunes, prise de certains médicaments, post-partum, cancers, etc ...) ainsi qu'une maladie de Willebrand.

1.3 Sévérité de l'hémophilie [15, 17]

La sévérité de la maladie est directement liée aux taux circulants des facteurs (FVIII ou de F IX) et la gravité du déficit est la même chez tous les patients atteints au sein d'une même famille.

Il est classique de distinguer trois grands types d'hémophilie, en fonction des taux de F VIII ou de F IX et de l'expression clinique (tableau II) .

Tableau II. Sévérité de l'hémophilie.			
Taux de F VIII ou F IX	Allongement du TCA	Type d'hémophilie	Syndrome hémorragique
< 2 %	x 3 ou plus	Sévère	Accidents hémorragiques “spontanés” dès la petite enfance Hémarthroses-hématomes musculaires
≥ 2 % ≤ 5 %	x 1,5 – 2	Modérée	Accidents hémorragiques spontanés rares Accidents hémorragiques post-traumatiques et post- chirurgicaux aussi graves que pour l'hémophilie sévère
>5 % < 40 %	x 1,2 - 1,5	Mineure	Absence d'hémorragies spontanées. Risque hémorragique post-traumatique et post-chirurgical si le diagnostic est méconnu

1.4 Traitement [18-22]

1.4.1 Principes du traitement

Le traitement des accidents hémorragiques doit être instauré en urgence pour garantir une guérison sans séquelles. Il s’agit d’un traitement substitutif qui repose sur la perfusion du facteur de coagulation déficitaire d’origine plasmatique ou recombinante. Le traitement d’une hémophilie A mineure (FVIII>5%) repose sur l’administration de desmopressine (Minirin® IV ou Octim® Spray).

Dans certaines circonstances, telles que les extractions dentaires, les plaies buccales et les interventions portant sur la sphère ORL, des méthodes « d'hémostase locale » s'avèrent très utiles.

De façon schématique, la perfusion d'une unité internationale (UI) par kilogramme de poids augmente le taux circulant du F VIII de 2 %, et le taux circulant du facteur IX de 1 %. Les perfusions sont renouvelées toutes les 8 heures pour le facteur VIII et toutes les 12 heures pour le facteur IX.

Ainsi, durant les 6 à 8 heures suivant la perfusion des facteurs VIII ou IX, l'hémophile a une coagulation subnormale.

1.4.2 Stratégie thérapeutique en périopératoire

A l'occasion d'une intervention chirurgicale et en raison des variations de cinétique des facteurs VIII et IX, il convient de s'assurer de la présence de taux compatibles avec une hémostase chirurgicale normale.

L'injection intraveineuse initiale en bolus du facteur déficitaire 30 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie, doit permettre de normaliser les concentrations de FVIII ou FIX et d'obtenir en circulation des concentrations situées entre 70 et 100%. La poursuite de la substitution se fait en fonction de la demi-vie des facteurs. Ces concentrations doivent être maintenues supérieures à 60 – 70% dans la période post-opératoire immédiate, puis à 50% jusqu'à la cicatrisation complète (4 à 14 jours selon le type de chirurgie). Le maintien du facteur déficitaire à une concentration suffisante pendant cette période permet le plus souvent de couvrir le risque hémorragique postopératoire de la chute d'escarre.

Par conséquent, il est indispensable d'effectuer des contrôles réguliers du FVIII ou du FIX au cours de la prise en charge du patient dont les résultats permettront d'adapter le traitement. L'utilisation des facteurs en perfusion continue au cours de la chirurgie permet vraisemblablement une optimisation du rapport coût / efficacité du traitement. Sinon, les injections seront effectuées toutes les huit heures pour le facteur VIII et toutes les 12 heures pour le facteur IX (tableau III).

Quand il y a apparition d'un anticorps (Ac) anti-VIII ou anti-IX (20 à 30% des hémophilies A sévères), l'alternative thérapeutique consiste à utiliser des fractions coagulantes activées. On peut aussi induire une immunotolérance en perfusant du facteur VIII pour essayer de dépasser et de saturer l'anticorps.

Tableau III : chirurgie et traitement substitutif chez l'hémophile

<p><i>1 heure avant l'intervention</i></p> <p>Injection en bolus de FVIII ou FIX : 50UI/kg</p> <p>Taux circulant de FVIII ou FIX : 70%- 100%</p>
<p><i>Poursuite de la substitution</i></p> <p>FVIII toutes les 8 heures 30UI/kg</p> <p>FIX toutes les 12 heures 50UI/ kg</p>
<p><i>Maintenir le facteur déficitaire pendant 4 à 7 jours jusqu'à cicatrisation</i></p> <p>Taux circulant de FVIII ou FIX : 30%- 50%</p> <p>Contrôle biologique le matin avant la perfusion</p>

En cas d'hémophilie A atténuée ou mineure, la desmopressine injectable représente une alternative au traitement substitutif en induisant une augmentation de la concentration de facteur VIII circulant. La condition préalable à cette alternative est que l'acte chirurgical ne nécessite pas de traitement hémostatique pour une durée supérieure à trois jours et qu'une épreuve thérapeutique ait permis, auparavant, de définir le patient comme bon répondeur (tableau IV).

Tableau IV : Alternative thérapeutique au traitement substitutif pour l'hémophilie A (Desmopressine)

Hémophilie A mineure : FVIII > 5%
Bonne réponse à la desmopressine : FVIII / 3 à 6 jours
Chirurgie « mineure » et traitement < 3 à 5 jours (risque de tachyphylaxie)
0,3 µg/kg en perfusion IV lente (5 à 30min) 1 à 2 fois par jours + antifibrinolytique (?).

2. La maladie de Willebrand

2.1 Historique [23-25]

La maladie de von Willebrand a été décrite pour la première fois en 1926 par Erik von Willebrand, médecin interniste né en Finlande, chez plusieurs membres d'une famille de l'archipel de Aaland, situé en mer Baltique. Dans cette famille, il a décrit une fillette de 5 ans présentant de graves symptômes hémorragiques depuis la naissance. Trois de ses soeurs étaient mortes d'hémorragie avant l'âge de 4 ans. Deux autres soeurs et trois frères étaient indemnes de toute symptomatologie hémorragique. Ses parents et deux autres frères présentaient des manifestations cliniques hémorragiques de moindre

intensité. Ceci suggérait une maladie à transmission autosomale dominante. Erik von Willebrand distingua cette maladie des autres maladies hémorragiques congénitales déjà individualisées, comme l'hémophilie et la thrombasthénie de Glanzmann, et utilisa le terme de "pseudohémophilie".

Dans les années 1953, il a été mis en évidence que les patients atteints de la maladie de Willebrand avaient un taux de FVIII abaissé. Les saignements et le déficit en FVIII étaient corrigés par la transfusion de concentrés plasmatiques riches en FVIII, indiquant que la maladie était due à un déficit d'une protéine sanguine.

L'explication de l'allongement du temps de saignement fut apporté par Salzman qui mit en évidence, grâce à une colonne de billes de verre, une adhésivité plaquettaire diminuée.

Il fallut attendre 1972 pour que le facteur VIII circulant soit séparé de son support, par des techniques immuno-histochimiques, aboutissant à une molécule plus volumineuse de structure complexe et dépourvue d'activité procoagulante dite le facteur von Willebrand (vWF).

La même année Howar et Firkin observèrent qu'un antibiotique, la ristocétine, agglutinait les plaquettes saines et non les plaquettes Willebrand. Cette activité, supportée par le VWF:Ag, a permis la mise au point de techniques de dosage de ce facteur déficitaire dans la maladie de Willebrand (activité cofacteur ristocétine).

L'application des tests VWF : Ag et VWF : RCo ont permis à la fin des années 1970 de caractériser différents types de la maladie de Willebrand. Homberg et Nilson en Suède, Peake en Angleterre, Meyer en France, Barbui en

Italie ont pu décrire différents variants génétiques avec un fort degré d'hétérogénéité dans leurs populations respectives.

Les nouvelles techniques électrophorétiques telles que l'électrophorèse croisée ou la technique en gel d'agarose mirent en évidence la structure du facteur Willebrand composé de séries d'oligomères atteignant des poids moléculaires de 20KDa.

Au début des années 1980, les premières grandes études épidémiologiques révélèrent la haute fréquence des déficits en VWF.

Ruggeri et Zimmermann ont décrit en 1980 une structure multimérique anormale du VWF dans les variantes IIA et IIB ; puis de nombreux autres laboratoires ont par la suite utilisé la même technique pour identifier d'autres variants caractérisées par la perte de multimères de haut poids moléculaire et une structure interne anormale du VWF.

La connaissance de cette pathologie et de différents variants bénéficia grandement des avancées de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire. Ainsi le clonage en 1985 du gène VWF réussit indépendamment par les groupes de Lynch, Ginsburg, Verweji et Sadler améliora la compréhension des bases moléculaires de la maladie de Willebrand.

Les études de la biosynthèse complexe du VWF par Wagner aux USA et par Romani de Wit et Van Mourik en Europe renseignèrent sur des événements cellulaires pouvant conduire à une synthèse et à une organisation du VWF anormales.

Plusieurs mutations localisées dans les domaines spécifiques du VWF ont été retrouvées dans les sous-types 2A, 2B et 3. D'autres sous-types ont ensuite

été décrits, et en 1994 Salder publia une nouvelle classification de la maladie de Willebrand. Une base de données des mutations géniques a été établie.

L'utilisation des marqueurs cliniques et biologiques dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Willebrand a plus récemment fait l'objet de grandes études prospectives qui se sont également intéressées à la maladie de von Willebrand acquise.

L'ensemble de ces études rétrospectives et prospectives, a aboutit à une meilleure prise en charge thérapeutique de cette diathèse hémorragique, notamment en périopératoire.

2.2 Epidémiologie

La maladie de Willebrand est probablement l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente. Deux grandes études épidémiologiques menées dans une population majoritairement pédiatrique, présentant des antécédents hémorragiques et un déficit en VWF, ont déterminé une prévalence de près de 1%. La prévalence réelle de la maladie de Willebrand est difficile à déterminer. En effet, des déficits modérés en VWF peuvent ne pas être associés à des anomalies moléculaires du gène du VWF, et la plupart des symptômes hémorragiques présents dans la maladie de Willebrand peuvent également être retrouvés dans une population saine. Aussi, le diagnostic de la maladie de Willebrand est-il souvent sous-estimé, particulièrement lorsque le déficit en VWF est qualitatif et modéré. La forme sévère (récessive) a été estimée entre 0,5 et 5 par million d'habitants.

2.3 Physiopathologie

Comme mentionné plus haut (Cf. Physiologie de l'hémostase), le facteur Willebrand est synthétisé par les cellules endothéliales de la paroi vasculaire et par le mégacaryocyte. Il est présent dans les granules alpha des plaquettes et le sous-endothélium.

Le facteur Willebrand représente un exemple de molécules à multiples domaines fonctionnels, grâce auxquels il intervient aussi bien dans l'hémostase primaire que dans la coagulation.

2.3.1 Rôle dans l'hémostase primaire

Le VWF plasmatique joue, tout comme le VWF synthétisé par les mégacaryocytes et stocké au niveau des granules plaquettaires, un rôle primordial dans le processus de l'hémostase primaire. Cette fonction commence par l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire, conduisant à l'agrégation plaquettaire et à la formation du thrombus plaquettaire (Figure 4).

Le VWF forme des « ponts » entre des sites de liaison spécifiques :

- Sur les plaquettes et le sous-endothélium initiant l'adhésion plaquettaire ;
- Entre les plaquettes elles-mêmes modulant l'agrégation.

La séquence des événements conduisant à la formation du caillot peut être schématisée de la façon suivante (figure 5) :

- liaison du VWF à des constituants du sous-endothélium ;
- modification conformationnelle du VWF lié ;

- liaison de ce VWF au récepteur plaquettaire GPIb-IX qui conduit à l'adhésion plaquettaire initiale ;
- activation plaquettaire et transmission d'un signal intra-plaquettaire induisant l'exposition de la GPIIb/IIIa sur la membrane plaquettaire ;
- liaison du VWF à la GPIIb/IIIa avec pour conséquence, l'étalement des plaquettes, leur adhésion irréversible et leur agrégation.

2.3.2 Rôle dans la coagulation

Le VWF plasmatique, en se liant au FVIII, cofacteur essentiel de la génération de FXa, le protège d'une dégradation enzymatique. Le VWF se lie au FVIII par le biais de séquences peptidiques situées dans ses domaines D' et D3, pour former un complexe non covalent. En absence de VWF plasmatique, le FVIII est labile et est détruit très vite (la 1/2 vie du FVIII est d'environ 1 à 2 heures alors qu'en présence de VWF, elle atteint 10 à 12 heures). Ainsi, le déficit en VWF s'accompagne d'une diminution parallèle du FVIII.

En étant lié au FVIII, le VWF inhibe l'interaction du FVIII avec différentes protéases du système de la coagulation, dont le FIX, le facteur FX et la protéine C. Il bloque également la liaison du FVIII aux membranes phospholipidiques chargées négativement et prévient l'activation prématurée du système de la coagulation. Le VWF intervient donc de manière indirecte dans la coagulation plasmatique. C'est la thrombine qui libère le FVIII du VWF et l'active en FVIIIa qui amplifie plus de 10 000 fois l'activation du FX par le FIXa.

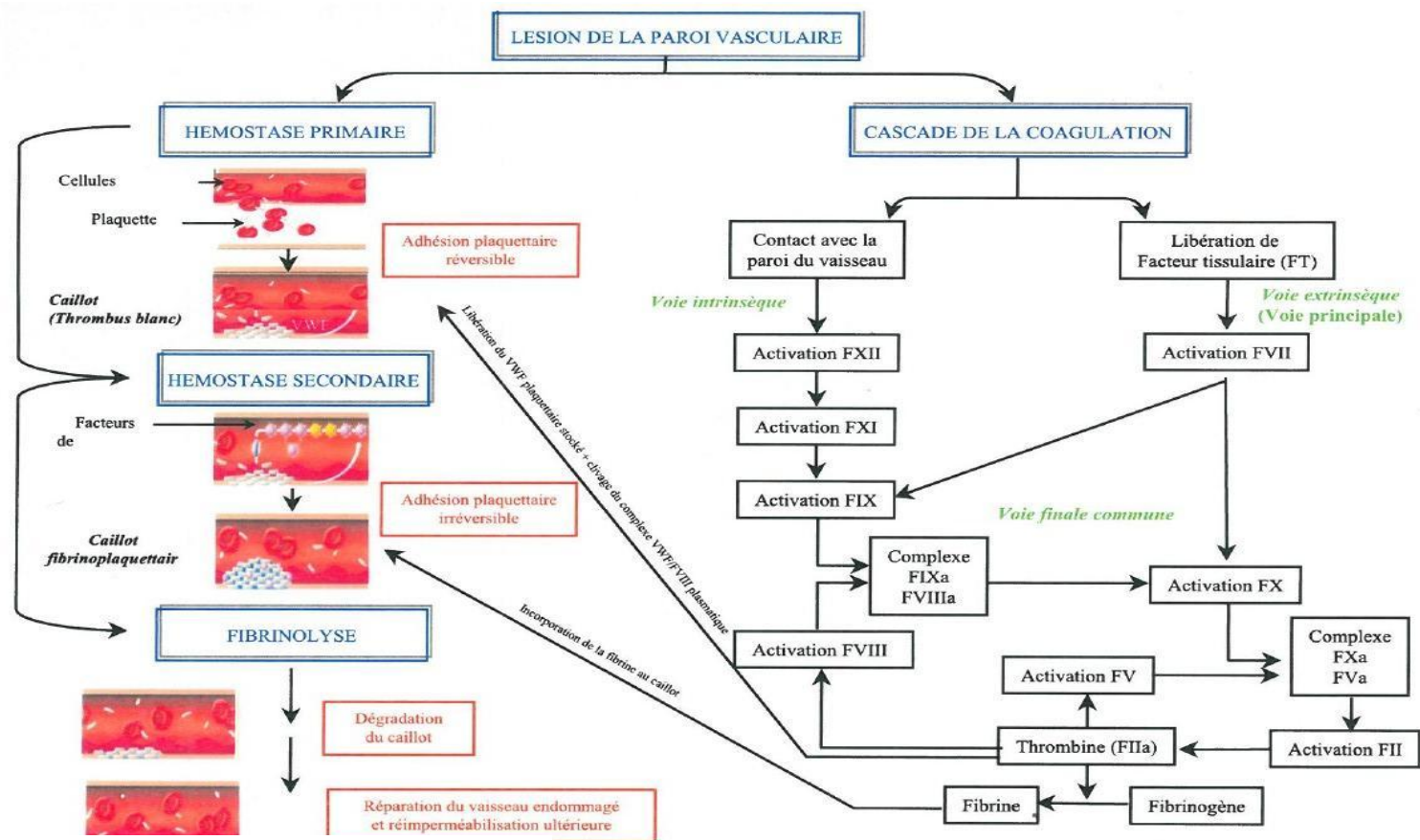


Figure 4 : Schéma général de l'hémostase

La lésion d'un vaisseau entraîne une série de réactions en chaîne qui aboutissent à la formation de fibrine qui consolide le caillot plaquettaire. La cascade d'activations des facteurs de la coagulation est déclenchée, d'une part, par le facteur tissulaire libéré par les tissus lésés (voie extrinsèque) et, d'autre part, par le contact du sang avec les structures internes de la paroi du vaisseau (voie intrinsèque).

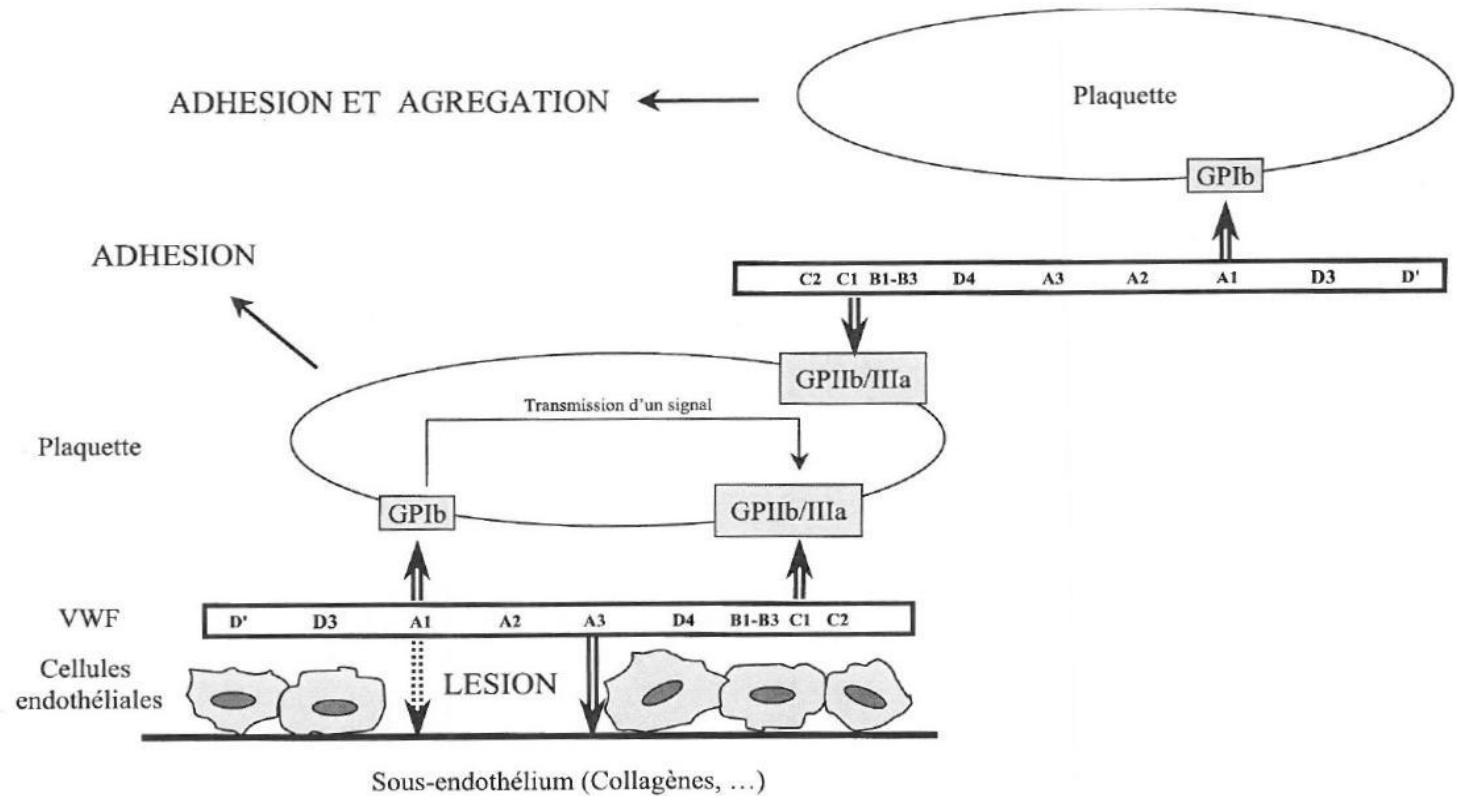


Figure 5 : Représentation schématique du mécanisme d'action du VWF dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire et dans l'agrégation des plaquettes

Dans l'adhésion, le VWF joue le rôle de pont moléculaire entre les plaquettes et le sous-endothélium grâce à sa liaison aux collagènes essentiellement par son domaine A3 et sa liaison à la GPIb par son domaine A1.

Dans l'agrégation, la polyvalence du VWF permet la formation d'un réseau reliant plusieurs plaquettes entre elles.

Les flèches doubles ⇒ indiquent une liaison entre les constituants

Les flèches simples → indiquent le phénomène induit par ces liaisons

2.4 Classification [26-28]

Une nouvelle classification de la maladie de Willebrand a été proposée en 1994. Elle permet de distinguer trois catégories : maladie de Willebrand de type 1, 2 et 3. La maladie de Willebrand de type 2 se subdivise en quatre sous-unités : 2A, 2B, 2M et 2N.

2.4.1 *Maladie de Willebrand de type 1*

C'est la forme la plus fréquente, intéressant 75 à 80% de l'ensemble des patients atteints de la maladie. Sa transmission est autosomale dominante

La maladie de Willebrand correspond à un défaut quantitatif partiel en VWF. La synthèse et la répartition des multimères du VWF sont normales, mais il y a une diminution modérée de la concentration de cette molécule dans le plasma (10 à 40 UI/dl).

2.4.2 *Maladie de Willebrand de type 2*

La maladie de Willebrand de type 2 est moins courante que le type 1, représentant 15 à 20% des cas de la maladie. Elle est également de transmission autosomale dominante.

Dans cette forme de la maladie de Willebrand, le facteur VWF est présent à une concentration souvent normale (50 à 200 UI/dl), mais certaines de ses fonctions sont altérées, induisant des anomalies fonctionnelles ou/et structurales distinctes (anomalie qualitative du VWF)

a le sous-type 2A : L'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (RIPA) est très diminuée voire nulle. Les multimères de haut poids moléculaire (HPM) et de poids moléculaire intermédiaire (IPM) sont absents dans le plasma,

variables dans les plaquettes avec souvent une augmentation d'intensité des multimères de bas poids moléculaire (BPM).

Le phénotype 2A semble résulter de deux mécanismes physiopathologiques distincts en corrélation avec la distribution des multimères du VWF dans les plaquettes.

- ✚ Chez certains patients, les formes de HPM sont aussi absentes dans les plaquettes traduisant une anomalie de la biosynthèse et du transport intracellulaire du VWF entraînant un assemblage anormal des multimères et la sécrétion partielle de formes de BPM.
- ✚ Chez d'autres patients, la distribution des multimères est normale dans les plaquettes. Tous les multimères du VWF sont sécrétés, mais les formes de HPM sont dégradées suite à une sensibilité accrue à la protéase plasmatique. Au niveau des plaquettes et des cellules endothéliales, le VWF n'étant pas soumis à cette dégradation protéolytique extracellulaire, a une structure multimérique normale.
- ✚ Le sous-type 2A regroupe aussi d'autres variants précédemment classés sous le nom de variants IIC à IIH, caractérisés par une absence ou une diminution des multimères de HPM avec un profil multimérique particulier.

b le sous-type 2B : correspond à une réactivité augmentée du VWF vis-à-vis de la GPIb plaquettaire. Cette anomalie fonctionnelle peut provoquer une liaison spontanée de multimères de HPM aux plaquettes circulantes, conduisant le plus souvent à la disparition de ces multimères du plasma et à une thrombopénie. Le profil multimérique du VWF plaquettaire de ces patients est normal.

La distinction entre maladie de Willebrand de type 2B et pseudo-maladie de Willebrand est très difficile et réservé à des laboratoires hautement spécialisés. La pseudo-maladie de Willebrand est une thrombopathie où il existe une augmentation de l'affinité de la GPIb plaquettaire pour le VWF. Les multimères de HPM du VWF se lient à la GPIb anormale, ce qui induit leur disparition du plasma et une thrombopénie modérée comme dans la maladie de Willebrand 2B. Il existe aussi une augmentation de la sensibilité du plasma riche en plaquettes (PRP) à la ristocétine se manifestant par une agrégation en présence de faibles doses de cet agoniste.

La distinction entre les deux entités est fondamentale sur le plan thérapeutique, puisque les concentrés de facteur Willebrand sont contre-indiqués dans la pseudo-maladie de Willebrand. Il faudra transfuser des plaquettes en cas de nécessité.

c le sous-type 2M : regroupe les variants moléculaires présentant une diminution de l'interaction du VWF plasmatique avec les plaquettes. Cette anomalie fonctionnelle n'est cependant pas liée à une absence de multimères de HPM.

d le sous-type 2N ou Normandie : est dû à une anomalie de liaison du VWF au FVIII. Il existe un déficit en FVIII alors que généralement le taux de VWF est normal et que tous les multimères du VWF sont présents. Ce sous-type a été longtemps confondu avec l'hémophilie A mineure et seule l'étude de la liaison du VWF plasmatique au FVIII permet de distinguer ces 2 affections.

2.4.3 Maladie de Willebrand de type 3

C'est la forme la moins fréquente (1 à 3%), mais la plus sévère de la maladie de Willebrand. Sa transmission est autosomale récessive. Elle est caractérisée par une absence quasi-complète du VWF.

2.5 Manifestations cliniques [29-32]

Les symptômes varient selon le degré de sévérité et le sous-type de la maladie.

- **L'expression clinique du type 1** est d'ordinaire minime, sauf une exagération possible des menstruations. Par contre, il peut y avoir des complications hémorragiques sévères lors d'interventions chirurgicales ou lors d'extractions dentaires. Il est donc souhaitable de poser le diagnostic le plus tôt possible. Pendant la grossesse, il y a élévation du taux du VWF, ce qui permet une grossesse et un accouchement sans complications (contrairement aux types 2 et 3). Lorsque le contenu plaquettaire est normal, le syndrome hémorragique est plus discret.

- **Dans les formes de type 2**, la tendance à saigner est très variable d'un individu à l'autre, même au sein d'une même famille. Les saignements concernent surtout la peau et les muqueuses. Ils peuvent être extériorisés: épistaxis, gingivorragies, ménorragies, parfois saignement digestif (hématémèse, méléna et rectorragie) et hématurie. Les saignements non extériorisés se situent essentiellement au niveau de la peau: ecchymoses, saignements prolongés lors de plaies ou de blessures. Les saignements post-traumatiques ou chirurgicaux, notamment lors d'extraction dentaire ou d'amygdalectomie sont assez fréquents.

L'évolution dans le temps est variable avec des périodes d'accalmie et des périodes où les saignements sont plus fréquents. Les signes s'atténuent fréquemment avec l'âge. Pendant la grossesse, le taux de VWF augmente mais ce facteur n'étant pas fonctionnel, les risques hémorragiques demeurent au moment de l'accouchement comparables à ce qu'ils étaient avant la grossesse.

- **La maladie de Willebrand de type 3** se manifeste par des accidents hémorragiques dès la petite enfance. Cette forme sévère comporte aussi un trouble de la coagulation lié au déficit en FVIII induit par le déficit majeur en VWF. En premier lieu, il y a saignement des muqueuses au niveau de la bouche, de l'estomac, de l'intestin. La maladie de Willebrand de type 3 ressemble, par certains aspects, à l'hémophilie avec apparition d'hématomes musculaires et parfois de saignements dans l'articulation lorsque l'enfant commence à ramper et à marcher. Chez les femmes, on peut avoir une importante augmentation des menstruations pouvant entraîner des anémies chroniques. Des hémorragies ovariennes peuvent aussi survenir. Il n'y a aucune augmentation du taux de VWF ou de FVIII durant la grossesse.

2.6 Origine

2.6.1 *Système héréditaire*

La maladie de Willebrand se transmet le plus souvent génétiquement. La transmission génétique est autosomale, ce qui explique qu'elle atteint indifféremment hommes et femmes, contrairement à l'hémophilie. Dans le type 1 et le type 2, la transmission est le plus souvent autosomale dominante (il suffit qu'un des deux parents transmette le gène anormal pour que l'enfant déclare la maladie).

Le risque est donc de un sur 2 pour un parent atteint de la maladie de Willebrand de donner naissance à un enfant lui-même atteint. La pathologie peut rester néanmoins inconnue sous sa forme atténuée, et les patients demeurent, en dehors d'un contexte traumatique ou chirurgical, asymptomatiques.

Dans le type 3, la transmission se fait selon un mode autosomal récessif (il faut que les deux parents transmettent le gène portant l'anomalie pour que l'enfant soit atteint). Ainsi, deux parents ayant une maladie de Willebrand asymptomatique peuvent donner naissance à un enfant atteint d'une forme sévère de la maladie.

2.6.2 Système immunitaire

La maladie de Willebrand peut se développer plus tard au cours de la vie. Il s'agit d'une forme acquise de la maladie. Dans ce cas, ni la personne elle-même, ni ses parents ne sont porteurs du gène malade, la maladie de Willebrand est dite acquise.

De façon soudaine, le système immunitaire se met, en effet, à développer des anticorps particuliers dits inhibiteurs qui seront dirigés contre le facteur Willebrand. Cela se produit généralement à la suite de thérapeutiques médicamenteuses ou à l'occasion de certaines pathologies (maladies auto-immunes, myélomes...).

2.7 Diagnostic biologique [33-38,50]

Les circonstances et l'âge de découverte de cette affection sont très variables. Elle peut se faire:

- de façon fortuite, lors d'un bilan préopératoire ;

- lors de l'exploration d'une symptomatologie hémorragique spontanée ou post-traumatique.

La maladie est plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes, qui sont exposées au risque hémorragique à l'occasion des menstruations et des accouchements. Ainsi une étude a montré que le diagnostic de la maladie de Willebrand était porté chez 13% de femmes consultant pour ménorragies et bénéficiant d'une exploration de l'hémostase.

Bien que la maladie de Willebrand se présente souvent sous sa forme mineure, sa détection est importante. Cela permettra de prévenir tout risque hémorragique à l'occasion d'une intervention chirurgicale et surtout de prévenir des formes sévères de la maladie dans le cadre d'un conseil génétique.

L'interrogatoire précis du patient constitue une étape capitale du diagnostic clinique. Lors d'une suspicion de la maladie de Willebrand, une série de tests sanguins est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Les examens de laboratoire peuvent être répartis en trois groupes :

- **les tests de routine**, ou de dépistage, faisant partie du bilan initial de tout patient présentant des troubles hémorragiques ;
- **les tests spécifiques**, nécessaires pour confirmer le diagnostic de la maladie;
- **les tests spécialisés et discriminants**, permettent d'établir des diagnostics différentiels très précis, de distinguer le type ou sous type de la maladie ainsi que des variantes rares.

2.7.1 Examens de routine

a bilan d'hémostase d'orientation

Il comprend classiquement le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline avec activateur (TCA), la numération plaquettaire et le temps de saignement (TS).

a.1 Temps de prothrombine (TP)

Le TP n'est sensible ni au déficit en FVIII, ni à celui en VWF. Il reste normal dans toutes les formes de la maladie de Willebrand.

a.2 Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Le TCA peut être allongé dans certaines formes de la maladie de Willebrand et son allongement est parallèle au déficit en FVIII. Dans les variants touchant l'interaction du VWF avec les plaquettes, il est le plus souvent normal ou peu allongé. Dans le variant touchant la fonction de transport du FVIII (type 2N), il est constamment allongé.

Un TCA normal n'exclut pas une maladie de Willebrand et un TCA allongé nécessite une exploration complémentaire.

a 3 Numération plaquettaire

La numération plaquettaire est habituellement normale à l'exception des patients présentant un variant particulier de la maladie (type 2B).

a 4 Temps de saignement (TS)

La mesure du temps de saignement est le reflet direct de l'hémostase primaire in vivo. Il reflète l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire et le VWF.

La technique de Duke (à l'oreille), peu sensible a été progressivement remplacée par la technique d'Ivy (piqûre ou incision au niveau de l'avant-bras). Le temps de saignement est allongé chez presque tous les patients porteurs de la maladie de Willebrand qui ont une histoire clinique, mais il peut être normal comme c'est le cas pour le sous-type 2N. Il est à noter qu'un allongement du temps de saignement n'est pas spécifique d'une anomalie du facteur VWF.

b Temps d'occlusion sur l'analyseur PFA-100 : le « Platelet Function Analyzer » : [33-36]

Ce test se fait sur automate PFA-100. Celle-ci permet de réaliser in vitro une exploration globale de l'hémostase primaire à partir de sang total frais citraté. Le principe consiste à simuler les conditions hémodynamiques rencontrées dans la microcirculation après une brèche vasculaire.

Le système comprend une pompe à vide à haute résolution, contrôlée par un microprocesseur, et une cartouche test composée de:

- un réservoir: où se fait le dépôt de l'échantillon (800µl de sang total citraté);
- un capillaire ;
- une membrane de nitrocellulose biologiquement active possédant un orifice central. Cette membrane est recouverte de collagène fibrillaire de type I (tendon de cheval) et d'un agoniste plaquettaire, soit de l'adrénaline, soit de l'Adénosine Di phosphate (Figure 6).

L'application d'une pression négative constante exercée par le PFA-100 aspire, par le capillaire, le sang du réservoir, qui passe ensuite par le trou de la membrane. Le capillaire reproduit la résistance hémodynamique d'une petite

artériole. Les différents agonistes et les taux de cisaillement élevés induisent l'adhésion et l'agrégation des plaquettes conduisant à la formation d'un clou plaquettaire au niveau de l'orifice de la membrane. Le flux sanguin diminue progressivement jusqu'à l'arrêt total. Le temps nécessaire à l'arrêt de l'écoulement du sang, et donc à l'occlusion, est mesuré et défini comme le "temps d'occlusion" (TO).

La sensibilité de ce test est de l'ordre de 90%, ce qui le rend plus sensible que le temps de saignement. Il est maintenant presque admis qu'un TO normal permet d'exclure une maladie de Willebrand, un TO anormal conduit toujours à la réalisation de tests spécifiques.

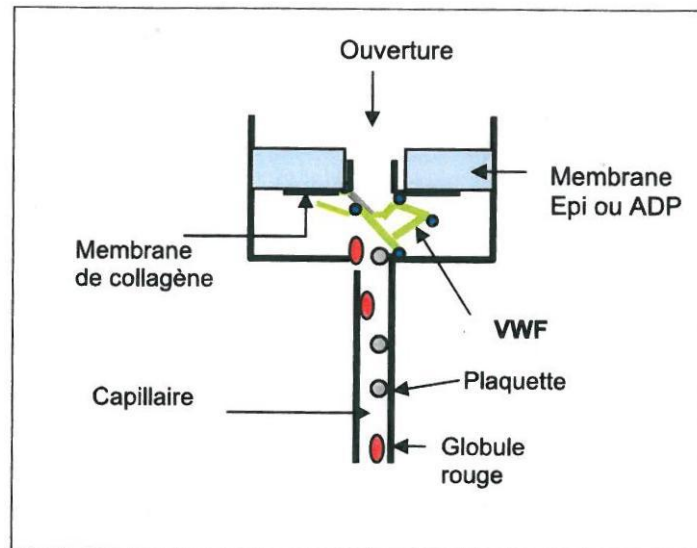


Figure 6 : Mécanisme de l'hémostase primaire dans la cartouche du PFA-100®

2.7.2. Les tests spécifiques

a Dosage antigénique du facteur von Willebrand (VWF Ag)

Le dosage antigénique permet de quantifier le taux de VWF, sans tenir compte de l'activité fonctionnelle de la protéine. Les valeurs normales vont en moyenne de 50 à 150 UI/dl. Les sujets de groupe sanguin O ont de manière physiologique un taux de VWF plus bas (seuil à 40 UI/dl) que les sujets de groupe sanguin non O (seuil à 60 UI/dl).

De nombreux tests de laboratoire existent, mais la technique de référence est L'ELISA : l'Enzyme- Linked Immunosorbent Assay. C'est une technique longue, nécessitant une nouvelle calibration pour chaque série et des incubations de plusieurs heures. Elle n'est pas adaptée aux dosages unitaires ou à l'urgence.

Des techniques plus récentes semi-automatisées ont été décrites, telles que la technique VIDAS VWF : qui utilise le principe ELFA (Enzyme-Linked Fluorecent Assay) permettant des dosages unitaires en 35 minutes et la technique STA-Liatest VWF qui est basée sur l'agglutination de microparticules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux spécifiques en présence du VWF du plasma,

Les trois techniques ont des performances identiques pour des taux de VWF Ag compris entre 5 et 120 UI/dl. Pour des taux inférieurs à 5%, seule la technique ELISA conventionnelle a une sensibilité suffisante.

b Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine du VWF (VWF RCo) [37-38,50]

Ce test mesure la capacité du VWF à induire in vitro l'agglutination de plaquettes en présence de ristocétine. Il est donc le reflet de l'activité du VWF

dans l'hémostase primaire constituant le test le plus sensible et le plus spécifique.

Le VWF : RCo diminue dans tous les types de la maladie de Willebrand. Il est :

- indétectable dans les formes graves type 3 ;
- parallèle au déficit en VWF Ag dans les anomalies quantitatives partielles (type 1) ;
- notablement plus diminué que le taux de VWF : Ag dans les anomalies qualitatives (type 2A et 2M).

Associée à la mesure du TS, l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF RCo) représente un élément clé du diagnostic de tous les types de la maladie, excepté du sous-type 2N et de certains patients 2B.

c Le dosage du facteur VIII

Il doit être réalisé systématiquement pour le diagnostic de la maladie de Willebrand.

Le dosage de l'activité du FVIII (FVIII : C) se fait par mesure du temps de formation de caillot de fibrine ou par technique chromogénique. Il est abaissé dans les déficits quantitatifs en VWF les plus sévères et dans les variants moléculaires où le VWF ne peut pas lier le FVIII. Le dosage du FVIII : C n'est toutefois pas suffisant pour porter ou éliminer le diagnostic de la maladie de Willebrand car il peut être normal dans certains types (1 et 2) et peut être abaissé dans certaines pathologies.

d Calcul des rapports VWF RCo/VWF Ag et FVIII/VWF Ag

Il permet classiquement de distinguer une anomalie qualitative d'une anomalie quantitative. Un rapport VWF RCo/VWF Ag abaissé est en faveur d'une anomalie d'interaction du VWF avec les plaquettes, associée ou non à l'absence de multimères de haut poids moléculaire. Un rapport FVIII/VWF Ag abaissé ($<0,5$) peut être en relation avec une anomalie d'interaction du VWF avec le FVIII.

Le calcul du rapport VWF RCo/VWF Ag permet également d'orienter vers le type de la maladie :

- Le rapport VWF RCo /VWF Ag est diminué ($< 0,7$) dans les déficits qualitatifs avec anomalie de l'interaction VWF-plaquettes (sous-type 2A ,2M et 2B). Il est voisin de 1 dans les anomalies quantitatives (type 1 ou type 3) et en cas d'anomalie qualitative de type 2N.
- Le rapport FVIII/VWF Ag est supérieur ou égal à 1 dans tous les types de la maladie, sauf le type 2N ou il est inférieur à 0,7.

2.7.3 Tests discriminatifs et spécialisés

Ce sont souvent des tests spécialisés et complexes. Il s'agit de :

- analyse de multimères ;
- agrégation des plaquettes induite par la ristocétine ;
- contenu plaquettaire en VWF ;
- étude de la protéolyse du VWF ;
- dosage du propeptide ;
- recherche d'anticorps anti-VWF ;
- étude de la liaison du VWF aux plaquettes ;

- étude de la liaison du VWF au facteur VIII ;
- étude de la liaison du VWF au collagène ;
- analyse de l'ADN.

Les différentes étapes diagnostiques de la maladie de Willebrand et les caractéristiques biologiques des différents types sont représentées sur la figure 7.

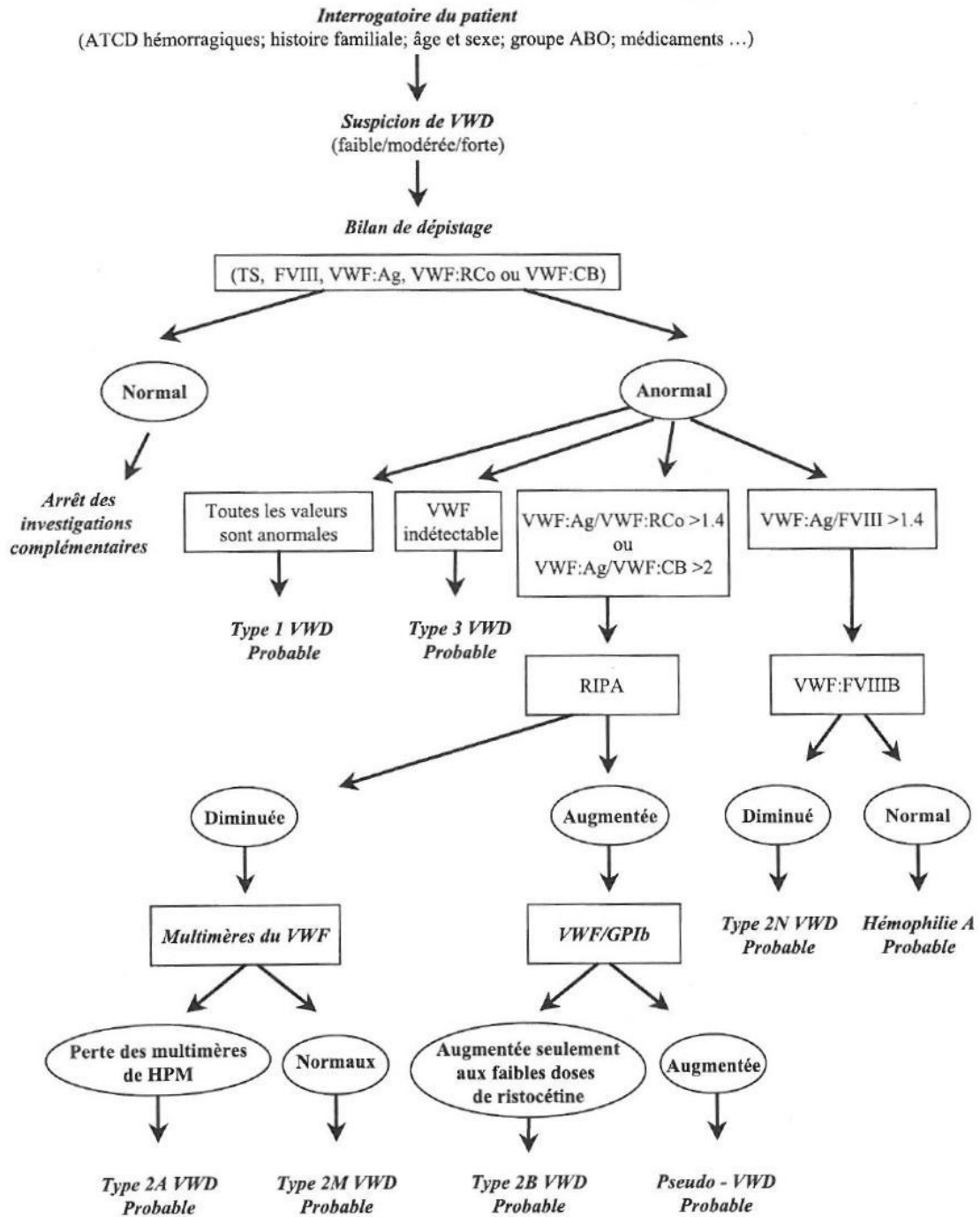


Figure 7 : Diagnostic biologique de la maladie de Willebrand

L'interrogatoire du patient constitue une étape capitale dans le diagnostic clinique. Une série de tests de laboratoire est nécessaire pour confirmer la maladie de Von Willebrand

II. MALADIE DE WILLBRAND ET ANESTHESIE [14,15, 18, 19, 20]

La prise en charge de la maladie de Willebrand, dans la période périopératoire comporte 3 étapes :

- le diagnostic biologique du déficit de l'hémostase à l'occasion de la consultation d'anesthésie ;
- la caractérisation phénotypique de la maladie hémorragique ;
- le choix d'un traitement approprié et sa surveillance biologique.

1. La prise en charge préopératoire [15, 39, 40, 41, 42 ,50]

1.1 Anamnèse

Les circonstances diagnostiques sont fonction de la gravité du double déficit en facteur Willebrand et en facteur VIII. La première étape du diagnostic repose sur l'interrogatoire minutieux à la recherche d'antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux.

1.1.1 Antécédents personnels

Le patient doit être interrogé sur les circonstances de survenue, la fréquence et les caractéristiques du saignement.

L'anamnèse permet aussi de préciser l'existence d'une insuffisance hépatique, d'une insuffisance rénale, d'une prise médicamenteuse (aspirine, corticoïdes, certains antibiotiques) et leur doses, pouvant aggraver les hémorragies au cours de la maladie de Willebrand.

Le but de cet interrogatoire est de rechercher :

- ✚ les accidents hémorragiques post-traumatiques, tels que la circoncision, l'injection intramusculaire, l'extraction dentaire, l'accouchement, les actes chirurgicaux, notamment les saignements apparus lors de la chirurgie de la sphère ORL qui sont très évocateurs d'une pathologie de l'hémostase.
- ✚ l'existence de saignements non chirurgicaux : ecchymoses spontanées, hémorragies prolongées après une coupure banale, épistaxis récidivantes, gingivorragies, ménorragies de cause non gynécologiques, hémarthroses.

1.1.2 Les antécédents familiaux/ héréditaires

La maladie de Willebrand, étant le plus souvent due à l'hérédité, l'arbre généalogique de la famille doit être redressé.

1.2 Bilan biologique

Le bilan biologique permettra surtout de quantifier la sévérité de la maladie (Cf. diagnostic biologique). Cette étape est essentielle, puisqu'elle permettra de choisir la stratégie thérapeutique appropriée.

En ce qui concerne le cas clinique que nous avons rapporté, il s'agit d'une maladie de Willebrand dont le diagnostic a été établi au décours d'une intervention chirurgicale. Aucun bilan d'hémostase n'a été réalisé, en fait, en préopératoire en raison du jeune âge du patient et de l'absence d'antécédents hémorragiques à l'anamnèse. La persistance d'un syndrome hémorragique postopératoire a motivé la pratique d'un bilan d'hémostase qui a conclu au diagnostic d'une maladie de Willebrand de type 1.

2. La stratégie thérapeutique [15, 43, 44, 45, 46, 50]

2.1 Objectifs

L'objectif du traitement est double :

- assurer la correction de l'anomalie de l'hémostase primaire liée au déficit en facteur Willebrand ;
- assurer la correction de l'anomalie de la coagulation liée au déficit en facteur VIII.

2.2 Moyens thérapeutiques

Il existe deux produits utilisés pour prévenir le saignement peropératoire : la desmopressine et les concentrés plasmatiques de VWF et de FVIII. Le choix dépendra du type de la maladie, de la réponse à la desmopressine et de la situation clinique.

2.2.1 La Desmopressine ou DDAVP (d-amino-amino-d-arginine-vasopressine) [15, 47, 48, 49, 50]

C'est un analogue synthétique de la vasopressine, utilisé initialement dans le traitement du diabète insipide, commercialisé sous le nom de Minirin® pour la forme intraveineuse (IV), et Octim® pour le spray nasal.

La desmopressine a pour propriété de mobiliser le FVIII et le VWF depuis leurs sites de stockage intracellulaire vers le plasma. Pour qu'elle soit efficace, il faut un contenu intracellulaire en VWF normal, quantitativement et qualitativement.

La dose recommandée de desmopressine est de 0,3 micro grammes/kg diluée dans 50 ml de sérum physiologique, administrée en 30 minutes par voie intraveineuse. Cela permet une élévation des taux de base de facteur Willebrand

(VWF) et de facteur VIII de 3 à 5 fois, dans les trente minutes suivant l'injection.

Les taux restent en général élevés pendant 6 à 8 heures. L'administration peut être répétée toutes les 12 à 24 heures.

La desmopressine peut être administrée par voie veineuse, sous cutanée ou par spray nasal.

La desmopressine n'est pas efficace pour toutes les formes de la maladie.

Il est classiquement admis que :

- dans le type 1, la réponse à la desmopressine est bonne, avec une correction du FVIII:C, du VWF et du temps de saignement dans les 30 minutes et pendant 6 à 8 heures ;
- dans le type 2A et le type 2M, la réponse est variable;
- dans le type 2N, le FVIII:C augmente mais la réponse est très brève ;
- dans le type 3, la desmopressine n'est pas utilisée car il n'y a pas de VWF mobilisable ;
- dans le type 2B, elle est classiquement contre-indiquée du fait du risque de thrombopénie transitoire.

Du fait d'une grande variabilité de réponse interindividuelle, il est nécessaire de pratiquer un test thérapeutique avant son utilisation et de contrôler son efficacité une heure, deux heures, et quatre heures après la perfusion. Ce test est réalisé au moins une semaine avant l'intervention chirurgicale, pour s'assurer de la correction suffisante de l'hémostase.

Les critères de bonne réponse retenus sont :

- l'augmentation du VWF : RCo et du FVIII : C à trois fois la valeur de base à la fin de la perfusion de desmopressine, avec des taux finaux à au moins 30UI/dl ;
- un temps de saignement inférieur ou égal à 12 minutes.

Cependant, après 3 à 4 administrations consécutives, un phénomène de tachyphylaxie apparaît, rendant la desmopressine moins efficace.

Le risque de thrombose consécutif à l'administration du produit est discuté. Il est prudent d'en tenir compte pour le sujet âgé, et en cas d'antécédent vasculaire connu, de thrombose en évolution, de traitement mal suivi par les antiagrégants plaquettaires. Des réactions d'hypersensibilité (céphalées, flush, douleurs abdominales) sont parfois observées, ainsi qu'une hypotension artérielle.

Malgré l'absence théorique de surcharge hydrique, il faut contrôler les entrées et sorties, instituer une réduction hydrique jusqu'à la reprise de la diurèse et éventuellement employer des diurétiques. Ces précautions sont indispensables pour l'utilisation du médicament en pédiatrie.

Les règles de prescription de la desmopressine en périopératoire sont représentées sur le tableau V.

Tableau V : indications et modes d'administration de la desmopressine

Indications et modes d'administration de la desmopressine

Hémophilie A mineure – taux de facteur VIII > 5 %

- chirurgie mineure

Maladie de Willebrand type 1

- chirurgie mineure
- chirurgie majeure avec des contrôles biologiques quotidiens et le relais par un traitement substitutif en cas de tachyphylaxie

La desmopressine ne peut être prescrite qu'après un test thérapeutique chez un patient défini comme bon répondeur

Voies d'administration et posologies

- desmopressine intraveineuse ou Minirin®
0,3 µg·kg⁻¹ 1 à 2 fois/jour
- desmopressine intranasale ou Octim® spray :

Poids < 50 kg : 1 spray de 150 µg dans une narine

Poids > 50 kg et < 100 kg : 1 spray dans chaque narine

Respecter une restriction hydrique 24 heures après chaque administration et surveiller la reprise de la diurèse.

La prescription postopératoire de desmopressine nécessite une surveillance biologique quotidienne évaluant les taux de vWF-RCo et de F VIII témoignant de l'efficacité thérapeutique.

La fréquence d'administration de la desmopressine dépendra de cette efficacité et du risque hémorragique : classiquement une administration par jour suffit mais deux administrations sont possibles pendant les deux premiers jours postopératoires.

2.2.2 Le traitement substitutif par la perfusion de concentrés de facteur Willebrand [15, 51, 52, 53]

Le traitement substitutif est réservé aux patients non répondeurs ou présentant des contre-indications à la desmopressine (type 2B) et au type 3. Dans de nombreuses circonstances, il est recommandé d'associer un traitement antifibrinolytique.

Les concentrés plasmatiques de VWF contiennent du VWF dont la composition multimérique se rapproche le plus possible du VWF plasmatique ainsi qu'une concentration variable en FVIII.

Ils sont obtenus par purification à partir du plasma de donneurs sains et soumis à divers traitements pour réduire les risques infectieux.

Les concentrés disponibles sont soit à base de facteur de Willebrand (VWF) seul (Wilfactin®), soit à base d'association de VWF et de facteur VIII (deux tiers de vWF et un tiers de F.VIII, Innobrand®).

Une unité par kilogramme de poids de VWF augmente en moyenne le taux plasmatique de 2% avec une demi-vie d'environ 14 heures.

Ces concentrés sont administrés par voie intraveineuse afin d'augmenter le taux de facteur de Willebrand dans la circulation sanguine. Compte tenu de l'élimination rapide du VWF, les injections doivent être répétées une à deux fois par jour.

Si le facteur VIII est supérieur à 20% : la perfusion de VWF purifié (dépourvu de FVIII) permet de corriger le double déficit.

Si le FVIII est inférieur à 20% : en cas de déficit sévère (type 3), il faut commencer le traitement substitutif par l'apport simultané de VWF et FVIII puis secondairement faire le relais par le VWF seul.

Les posologies de VWF sont comprises entre 20 et 40 UI/ kg toutes les 12 heures pour les types 1 et 2, et toutes les 8 heures pour le type 3.

Leur coût est élevé et il existe un risque de transmission viral. Chez quelques patients de type 3, il a été décrit l'apparition d'allo-anticorps dirigés contre le VWF.

2.2.3 Facteur de von Willebrand recombinant (r-VWF) [54]

Cette une protéine ayant des propriétés similaires au VWF plasmatique, mais sans utilisation de plasma ni d'albumine humaine. L'objectif est d'éliminer les risques potentiels de contamination par des agents pathogènes à diffusion hématogène.

Le r-VWF pourra concerner aussi bien les formes sévères de la maladie de Willebrand (type 3) que les patients ne répondant pas à la desmopressine ou chez lesquels elle est contre-indiquée.

2.3 Schémas thérapeutiques

Le choix de la molécule à utiliser dépendra du type de la maladie de Willebrand, de la réponse à la desmopressine et de la situation clinique (Tableau VI).

Tableau VI : traitement de la maladie de Willebrand en fonction du type

Les phénotypes de la maladie de willbrand et traitements		
Types	Traitement de choix	Alternative thérapeutique
Type 1	DDAVP	vWF si DDAVP inefficace
Type 2A	vWF	DDAVP
Type 2B	vWF	DDAVP pour les accidents mineurs
Type 2M	vWF	
Type 2N	vWF	DDAVP
Type 3	vWF + FVIII	Association de concentrés plaquettaires au traitement substitutif
Type 3 avec inhibiteur de vWF	FVIII recombinant	

2.3.1 Maladie de Willebrand type 1 [15, 55, 56]

Si le déficit en VWF est modéré, on peut proposer l'utilisation de la desmopressine selon le schéma suivant (Tableau VII):

Tableau VII: traitement de la maladie de Willebrand type 1 par la Desmopressine

Maladie de Willebrand type 1	
Facteur de Willebrand 10- 15%	
Bonne réponse à la desmopressine : facteur de Willebrand x3 à 6	
0,3µg/kg en perfusion intraveineuse lente + antifibrinolytiques (?)	
1) <u>Test DDAVP positif :</u>	2) <u>Test DDAVP négatif ou non fait :</u>
DDAVP à la dose de 0,3µg/ kg dans	- si FVIII > 20% : perfusion de 30 à 50
30 ml de sérum physiologique en IV	UI/ kg de facteur Willebrand
lente en 30 minutes.	- si FVIII ≤ 20% : perfusion de 30 à 50
	UI /kg de facteur Willebrand + 30 à 40
	UI/ kg de FVIII.

2.3.2 Les autres types de maladie de Willebrand [14, 15, 18, 19, 20, 43, 51]

Avant l'intervention chirurgicale

Vérifier le taux de F VIII et l'activité du facteur de Willebrand (VWF RCo), ainsi que l'absence d'inhibiteur du VWF (type 3).

En cas de déficit en F VIII, parfois sévère (type 3), choisir le traitement en fonction du caractère urgent ou non de l'intervention :

- **chirurgie urgente** : pour corriger rapidement le déficit en facteur VIII, perfuser du facteur VIII spécial Willebrand (Innobrand[®]) puis prendre le relais après 1 ou 2 perfusions par le facteur Willebrand, après contrôle de la normalisation du taux de F VIII ;
- **chirurgie programmée** : le traitement substitutif sera débuté 12 à 24 heures avant l'intervention, par la perfusion de facteur Willebrand dépourvu de facteur VIII ; le VWF perfusé permet la stabilisation et la protection du F VIII endogène synthétisé par le patient.

+ Schémas thérapeutiques proposés pour le traitement substitutif (Tableau VIII)

À l'induction de l'anesthésie, les taux de F VIII et de VWF RCo doivent être supérieurs à 80 %.

- **Chirurgie urgente** : perfuser $60 \text{ UI}\cdot\text{kg}^{-1}$ (unités VWF-RCo) de facteur VIII spécial Willebrand, 60 minutes avant l'intervention. En l'absence de concentrés facteur spécial Willebrand (Innobrand[®]), perfuser $60 \text{ UI}\cdot\text{kg}^{-1}$ de VWF et immédiatement après $60 \text{ UI}\cdot\text{kg}^{-1}$ de facteur F VIII.
- **Chirurgie programmée** : 12 heures avant l'intervention perfuser $60 \text{ UI}\cdot\text{kg}^{-1}$ de vWF dépourvu de facteur VIII. Renouveler la perfusion à la même posologie 60 minutes avant l'intervention et faire un contrôle.
- **Chirurgie mineure** : le taux de vWF RCo sera maintenu supérieur à 30 % jusqu'à la « chute d'escarres ».
- **Chirurgie majeure** : le taux de vWF RCo devra être supérieur à 50%, jusqu'à la cicatrisation complète.

Tableau VIII : Traitement substitutif de la maladie de Willebrand

<u>Type 2</u>	FVIII :	>20%	<20%
	Type 2A	Perfusion de	Perfusion de
	Type 2B	facteur	30-50UI/kg de
	Type 2N	Willebrand 30 à 50 UI/ kg	facteur Willebrand + 30-40UI/kg de FVIII
Renouvellement des perfusions en fonction du taux résiduel			
<u>Type 3</u>	Chirurgie programmée	30- 50UI/kg de facteur Willebrand, toutes les 8 heures en commençant la veille de l'intervention Ou 50 UI/kg de FVIII enrichi en VWF	
	Chirurgie urgente	50 UI/ kg de FVIII enrichi en VWF toutes les 8 à 12 heures Relais possible par facteur Willebrand	

3. Prise en charge post-opératoire : [14, 15, 18, 19, 20, 43, 51]

En postopératoire, le taux du FVIII sera maintenu supérieur à :

- 30% jusqu'à cicatrisation en chirurgie mineure ;
- 50% jusqu'à cicatrisation en chirurgie lourde.

À partir du moment où le taux de facteur VIII sera supérieur à 50 %, le traitement substitutif postopératoire sera poursuivi dans tous les cas par la perfusion de facteur Willebrand dépourvu de facteur VIII.

La fréquence des perfusions est variable : 1 à 2 perfusions par jour, à l'exception de la maladie de Willebrand de type 3 qui peut nécessiter souvent trois perfusions par jour.

Dans tous les cas, les posologies de facteur Willebrand seront adaptées au contrôle quotidien du taux de VWF RCo, effectué avant la perfusion du matin.

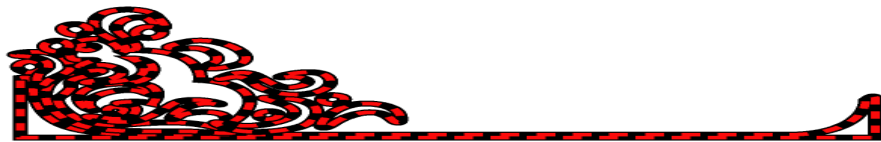
Le dosage du facteur VIII n'est pas toujours systématique dans la mesure où un taux circulant de VWF RCo supérieur à 50 % est toujours associé à un taux de facteur VIII bien supérieur à 50 %.

Dans l'observation rapportée, le schéma thérapeutique adopté a reposé sur l'utilisation de la desmopressine 1 heure avant la chirurgie et 12 heures après. Ce choix était justifié par le type 1 de la maladie de Willebrand réputé avoir une bonne réponse à la desmopressine et par l'absence, dans notre contexte, d'autres moyens thérapeutiques.

La desmopressine est en effet efficace dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques lors de certains actes chirurgicaux chez presque tous les sujets porteurs de la maladie de Willebrand de type 1. L'observation rapportée illustre bien l'efficacité de la desmopressine en périopératoire.



Conclusion



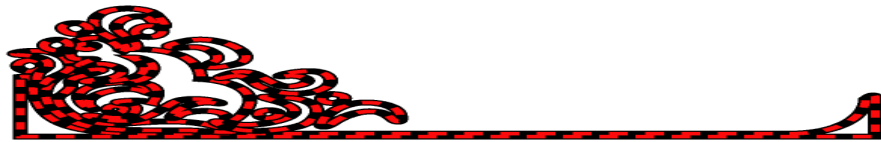
La maladie de Willebrand est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase. Elle est souvent sous diagnostiquée ou confondue avec l'hémophilie A.

La maladie de Willebrand est souvent responsable de saignements mineurs. Elle peut toutefois se compliquer d'hémorragies graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital à l'occasion notamment d'une intervention chirurgicale.

Dans l'objectif de réduire ce risque opératoire, il s'impose pour tout médecin anesthésiste-réanimateur de connaître la physiopathologie de la maladie, ses types et sous types et les principes de prise en charge périopératoire.



Résumés



Résumé

Titre : Maladie de Von Willebrand

Auteur : Salma MHALLAL

Mots-clés : hémostase, Willebrand, anesthésis, desmopressine.

Avec une prévalence de 1%, la maladie de Willebrand est la pathologie hémorragique héréditaire la plus fréquente.

Il s'agit d'un déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Willebrand.

En périopératoire, le risque encouru est d'ordre hémorragique. La sévérité du syndrome hémorragique dépend en grande partie du type de la maladie de Willebrand.

Le traitement repose sur l'utilisation de desmopressine, la substitution par les facteurs de la coagulation, ou l'administration du facteur Willebrand recombinant.

Dans ce travail, nous avons rapporté le cas d'un patient porteur de la maladie de Willebrand de type 1, chez qui la prise en charge périopératoire a consisté en l'administration de la desmopressine. L'évolution a été favorable.

Ce cas clinique corrobore les données de la littérature quant à la bonne réponse de la maladie de Willebrand de type 1 à l'usage de la desmopressine.

Summary

Title: Von Willebrand's disease

Author : Salma MHALLAL

Keyword: Willebrand, anesthesia, desmopressin.

Von Willebrand's disease pathology is the most common inherited bleeding with a prevalence of 1%.

It represents a quantitative or qualitative deficiency of von Willebrand factor.

By perioperative risk is of a hemorrhage. The severity of hemorrhagic disease depends largely on the type of von Willebrand disease.

The treatment involves the use of desmopressin, or substitution of coagulation factors, or, the administration of recombinant von Willebrand factor.

In this work, we reported the case of a patient with von Willebrand disease type 1 in whom perioperative management consisted of administration of desmopressin. The outcome was favorable.

This case report corroborates the literature data in terms of the correct answer of von Willebrand disease type 1 for the use of desmopressin.

ملخص

العنوان: مرض فون ويلبراند

من طرف: سلمى مهلال

الكلمات المفتاحية: مرض فون ويلبراند، التخدير، مادة الديزموبريسين.

يعد مرض فون ويلبراند المرض النزيفي الوراثي الأكثر شيوعاً بمعدل انتشار قدره 1 %، و يتعلق الأمر بنقص كمي أو نوعي لعامل فون ويلبراند.

يعتبر النزيف من أكثر المخاطر المحيطة بالجراحة. و تتعلق شدة المرض النزيفي إلى حد كبير بنوعه.

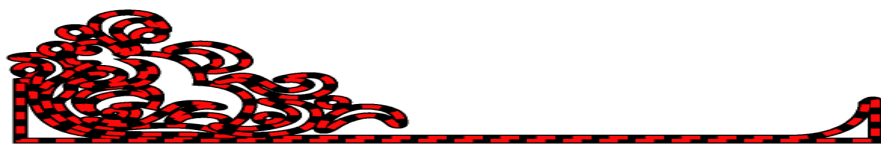
ينطوي العلاج على استخدام مادة الديزموبريسين، أو الاستعانة بعوامل التخثر، أو استخدام عامل فون ويلبراند.

استعرضنا في هذا العمل حالة مريض يعاني من النوع الأول من مرض فون ويلبراند، وقمنا في الفترة المحيطة بالجراحة باستخدام مادة ديزموبريسين. وكانت النتيجة ايجابية.

يؤكد هذا التقرير صحة البيانات الأدبية من حيث الاستجابة الجيدة لاستخدام مادة ديزموبريسين في علاج النوع الأول من مرض فون ويلبراند .



Bibliographie



- [1] **Pauwelo R., Balzarini J., Arnont J.**
Notions de physiologie et d'exploration de l'hémostase,
EMC Anesthésie-Réanimation [36-657-K-10] 1995
- [2] **Sauaia A, Moore FA, Moser KS**
Physiologie de l'hémostase
Ann. Fr. Anesth. Reanim. 1985
- [3] **Denniger Mh, Amar M, Hurtaux Roux MF,**
Exploration de l'hémostase en salle d'opération,
EMC Anesthésie-Réanimation 1995. [36-394-A-10]
- [4] **N. Vasile et J. ACAR**
Exploration de l'hémostase chez un patient avec antécédents
hémorragiques
Revue française des laboratoires, juin 1995, n°272.
- [5] **Mannucci PM, Santoagostino E, Di Bara E,**
Anomalies préopératoires de l'hémostase,
EMC Anesthésie-Réanimation 1996 [36-657-L-10].
- [6] **J. Ranchère, B. Crozet, D. Coullioud**
Allongement isolé du temps de saignement : risque hémorragique et
problème thérapeutique
Ann. Fr. Anesth. Reanim., 5: 315-317, 1986.

- [7] **B. Hubert , S. Ausset, Y. Auroy,**
Evaluation préopératoire et préparation à la chirurgie ,
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008) e1–e6.
- [8] **Soliman DE, Broadman LM,**
Coagulation Defects
Anesthesiology Clin 24 (2006) 549–578,
- [9] **A. Watel, B. Jude, C. Caron**
Hémostase et thrombose en période préopératoire. Conduite pratique :
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 4 289-297, 1985.
- [10] **Eisenberg JM, Clarke JR, Sussman SA**
Evaluation préopératoire du risque hémorragique,
Ann Fr Anesth Reanimation 1998 ; 17 (suppl 1) : 2s-5s
- [11] **Alderman E-L, Levy J-H, Rich J-B et al**
Hémorragies peropératoires : quel bilan biologique en urgence ?
Ann Fr Anesth Réanim 1998 ; vol N° 17 (suppl 1) : 6s-9s
- [12] **Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn et al**
Perioperative use of the thrombelastograph® in patients with inherited
bleeding disorders
Journal of Clinical Anesthesia 2003 vol N° 15: 366-370.

- [13] **E. Wiel, B. Marciniak, B. Wibaut et al**
Hématomes récidivants et bilan d'hémostase standard normal
Ann Fr Anesth Réanim 1998 ; 17 : 61-4
- [14] **Joulin O, Petillot P et al.**
Quelles stratégies thérapeutiques périopératoires dans les maladies constitutionnelles de l'hémostase ?
Ann Fr Anesth Réanimation 1998 ; vol 17 (suppl 1) : 10s-3s
- [15] **Schwinn DA, Watkins WD, Leslie JB.**
Prise en charge périopératoire de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand
Conférences d'actualisation 2002, p. 147-156.
- [16] **A Kaddour Brahim, V Roussel Robert, F Yung et al**
Extractions dentaires chez l'enfant présentant une maladie hémorragique constitutionnelle : protocole thérapeutique et résultats
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006;107:331-337
- [17] **B. Roth and M. El Mouden**
Découverte et prise en charge d'une urgence hémorragique révélatrice d'une hémophilie acquise,
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation (2005) Vol N°24
60–63.

- [18] **Jacobs P.; Wood L.; Du Toit A et al,**
Pre-operative hemostatic assesement and management
transfusion and apheresis science 27 (2002) 45-53
- [19] **McPartland K J, Hyman N H. Damage ,**
Per-operative management of patient with coagulation disorders,
british journal of anaesthesia (2000) 85(3): 446-55.
- [20] **Laurie H. Johnson and Michael Gittelman,**
Management of bleeding diasthesis: a case-based approach,
Clin Ped Emerg Med (2005) vol 6: 149-155.
- [21] **M. Szekely' , M.-M. Baralle' G. Raoul**
Avulsions dentaires et coagulopathies
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 2005; 106,Vol N° 5, 276-280
- [22] **Glass PS, Shafer SL, Reves JS,**
Le bon usage des médicaments dérivés du sang,
Ann Fr Anesth Réanim 1998 ; Vol N°17 (suppl I) : 23-4s
- [23] **Von Willebrand EA.**
Hereditary pseudo-haemophilia (English translation).Haemophilia 1999
May; 5(3) :223-231.

- [24] **Miller CH, Haff E, Platt SJ et al**
Measurement of Von Willebrand factor activity
Relative effects of ABO blood type and race. J Thromb Haemost 2003
Oct;1(10):2191-2197.
- [25] **Sukhu K, Poovalinagam V, Mahomed R et al,**
Ethnic variation in Von Willebrand factor levels can influence the
diagnosis of Von Willebrand disease
Clin Lab Haematol 2003 Aug;25 (4):247-249.
- [26] **Ginsburg D, Sadler JE.**
Von Willebrand disease : a database of point mutation, insertions, and
deletions . For the consortium on Von Willebrand Factor Mutations and
polymorphisms
Society on thrombosis and hemostasis. Thromb Haemost 1993
Feb;69(2):177-184.
- [27] **Sadler JE, Ginsburg D**
A data base of polymorphisms on in the Von Willebrand factor gene and
pseudogene
For the consortium on Von Willebrand Factor Mutations and
polymorphisms and the subcommittee on Von Willebrand factor.
Thromb Haemostasis 1993Feb;69(2):185-191.

- [28] **Sadler JE**
A Revised Classification of Von Willebrand disease.
For the subcommittee on Von Willebrand factor of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 1994 Apr;71(4):520-525.
- [29] **Federici AB**
Clinical diagnosis of Von Willebrand disease
Haemophilia 2004 Oct ;10(supl 4):169-176.
- [30] **Silwer J.**
Von Willebrand's disease in Sweden.
Acta Pediatr Scand 1973;(Suppl 238):1-159.
- [31] **Sramek A, Eikenboom JC, Briet E et al.**
Usefulness of patient interview in bleeding disorders.
Arch Intern Med 1995 Jul;155(13):1409-1415.
- [32] **Drews CD, Dilley AB, Lally C et al**
Screening questions to identify women with von Willebrand disease.
J Am med Womens Assoc 2002;Fall;57(4):217-218.
- [33] **Rodgers RP, Levin J.**
A Critical reappraisal of the bleeding time.
Semin Thromb Hemost 1990 Jan ;16(1) :1-20.

- [34] **Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A et al**
Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with Von Willebrand disease .
Thromb Hemost 1999 Jul ;82(1) :35-39 .
- [35] **Cattaneo M, Lecchi A, Agati B**
Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion.
Thromb Res 1999Nov ;96(3) :213-217.
- [36] **Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F et al**
Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress : a study of 60 cases.
Blood 1998Feb ;91(4) :1325-1331.
- [37] **Kunichi TJ, Baronciani L, Canciani MT**
An association of candidate gene haplotypes and bleeding severity in von Willebrand disease type 2A,2B, and 2M pedigrees.
J Thromb Hemost 2006Jan ;4(1) :137-147.
- [38] **Michielis JJ, van de Velde A, van Vliet et al**
Response of von Willebrand factor parameters to desmopressin in patients with type 1 and type 2 congenital von Willebrand disease : diagnostic and therapeutic implications
Semin Thromb Hemost 2002 Apr ;28(2) :111-132.

- [39] **Syndrome de Willebrand distinguer la forme acquise de l'innée :**
option biologie / Jeudi 21 février 2008/ n°395
- [40] **M.Bremaud, C.Giraud**
Trois cas de gammopathies monoclonales IgM avec anomalies de l'hémostase ,
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation (2009) Vol N° 28
892–896
- [41] **Myélome et gammopathie monoclonale de signification indéterminée associés à un syndrome de Willebrand acquis. Sept nouvelles observations et revue de la littérature :**
Rev Rhum [E'd Fr] 2002 ;Vol N° 69 : 69-75.
- [42] **Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC,**
Syndrome de Willebrand acquis et maladie de Waldenström ,
Rev Med Interne 2002 ; Vol N°23 Suppl 1.
- [43] **Z M Ruggeri, F I Pareti and A Capitanio,**
Management of von willebrand disease,
best practice and research clinical haematology, 2001 vol.14,No. 2 , pp
455-462.

[44] Vincelot A, Collet D

Un bilan biologique est-il nécessaire pour réaliser une ALR obstétricale chez une patiente dont l'interrogatoire et l'examen clinique sont strictement normaux ,

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation (2007)Vol N° 26
705–710.

[45] Franchini M, Veneri D, Lippi G et al

Analgesie péridurale obstétricale chez une femme ayant un déficit en facteur XI : un risque inconsideré ?

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation (2009)Vol N° 28,
p86–90.

[46] Wilde JT, Cook RJ

Von willebrand and its management in oral and maxillofacial
british journal of maxillofacial surgery (1998)Vol N° 36,p 112-118.

[47] Utilisation préopératoire de la desmopressine chez une femme traitée par ticlopidine :

Ann Fr Anesth Reanim 9 : 468, 1990

[48] Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM et al,

Le DDAVP corrige-t-il l'allongement du temps de saignement induit par la ticlopidine ?

1986 ; 314 : 1402-6.

- [49] **D.Benhamou, Y.Auroy, R.Amalberti,**
Coma hyponatrémique induit par la desmopressine chez une patiente atteinte de maladie de Willebrand ,
Lettres à la rédaction / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 903–910.
- [50] **M. RIGHINI, F.BECKER**
Maladie de willebrand : de la biologie au traitement
Supplément au N°349 Revue Française des Laboratoires, janvier 2003
- [51] **Vincelota, D. Colleta, P. Granchampa et al**
Gestion périopératoire d'un patient porteur d'un syndrome de von Willebrand acquis ,
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation (2008) Vol N°27 86–8.
- [52] **Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A et al,**
Acquired von willebrand disease: management of labor and delivery with intravenous dexamethasone, continuous factor concentrate, and immunoglobulin infusion,
American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192, 2067-70
- [53] **Michel Secondy, Jean-claude Nicholas,**
Von Willebrand : un facteur pour la maladie,
Revue francophone des laboratoires - septembre-octobre 2008 - n°405.

- [54] **Jean-Marie Manus,**
Premier essai clinique de la thérapeutique recombinante anti-vW ,
Revue francophone des laboratoires - mars 2009 - n°410.
- [55] **Biron C, Rochette A,**
Preoperative screening for von willebrand disease type 1; low yield and
limited ability to predict bleeding,
J Lab Clin Med december 1999
- [56] **Am J Clin Pathol 1991; 96: 723-728.**
Maladie de von Willebrand de type 1 modérée : utilisation de la
desmopressine :
Ann Fr Anesth Reanim, 9 : 466-467, 1990.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدى الأول.
 - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
 - ◀ وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دىنى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطرىق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقىت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفى.
- والله على ما أقول شهيد.

مرض فون فيلبراند و التخدير

(بصدد حالة واحدة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : سلمى مهلال

المزودة في: 13 ماي 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: وقف النزيف - فيلبراند التخدير - ديسمبريسين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد الرحيم عزوزي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: أحمد الهجري

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: مصطفى عليو

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: رؤوف محسن

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: لحسن إفرين

أستاذ في الجراحة العامة

