

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

*ANNEE: 2013*

*THESE N°:191*

**LES SYNDROMES HEMORRAGIQUES DU  
NOUVEAU-NE**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**M<sup>r</sup> EL JAZOULI Ismaël**

Né le 31 Janvier 1988 à Rabat

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : coagulation intravasculaire disséminée - maladie hémorragique du nouveau-né - déficit en vit K - thrombopénie néonatale - oesophagite

**MEMBRES DU JURY**

**Pr. B.BENJELLOUN**

Professeur de Pédiatrie

**Pr. H. AIT OUAMAR**

Professeur de Pédiatrie

**Pr. A. MDAGHRI ALAOUI**

Professeur de Pédiatrie

**Pr. T. BENOACHANE**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT ET  
RAPPORTEUR**

**JUGES**



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

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur 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  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

***PROFESSEURS :***

***Mai et Octobre 1981***

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

*Novembre 1983*

Pr. BELLAKHDAR Fouad  
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie  
Rhumatologie

*Décembre 1984*

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie

*Novembre et Décembre 1985*

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-physiologie

*Janvier, Février et Décembre 1987*

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

*Décembre 1988*

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

*Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990*

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

*Février Avril Juillet et Décembre 1991*

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie

Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*

Radiologie

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. MOULINE Soumaya  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN AMAR Abdesselem  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUR Souad\*  
Pr. DERRAZ Said  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. NAZI M'barek\*  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI

Gastro-Entérologie  
Neurologie

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENCHERIF My Zahid  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHAOUI Zineb  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. HAMMANI Lahcen  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL IDGHIRI Hassan  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Métaboliques  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Faciale  
Pr. ROUIMI Abdelhadi

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUHOUCHE Rachida  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. CHELLAOUI Mounia  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed

Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies  
  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-  
  
Neurologie

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Métaboliques  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies  
  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
faciale  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENHARBIT Mohamed  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila

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

Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. KARIM Abdelouahed  
Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
425. Pr. AKJOUJ Saïd\*  
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
428. Pr. BENCHEIKH Razika  
429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
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

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie

- |                               |                         |
|-------------------------------|-------------------------|
| 443. Pr. KARMOUNI Tariq       | Urologie                |
| 444. Pr. KILI Amina           | Pédiatrie               |
| 445. Pr. KISRA Hassan         | Psychiatrie             |
| 446. Pr. KISRA Mounir         | Chirurgie – Pédiatrique |
| 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader* | Pharmacie Galénique     |
| 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine* | Parasitologie           |
| 450. Pr. MANSOURI Hamid*      | Radiothérapie           |
| 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  | Psychiatrie             |
| 453. Pr. SAFI Soumaya*        | Endocrinologie          |
| 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  | Psychiatrie             |
| 456. Pr. SOUALHI Mouna        | Pneumo – Phtisiologie   |
| 457. Pr. TELLAL Saida*        | Biochimie               |
| 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida     | Pneumo – Phtisiologie   |

### **Octobre 2007**

- |                           |                                    |
|---------------------------|------------------------------------|
| 458. Pr. ABIDI Khalid     | Réanimation médicale               |
| Pr. ACHACHI Leila         | Pneumo phtisiologie                |
| Pr. ACHOUR Abdessamad*    | Chirurgie générale                 |
| Pr. AIT HOUSSA Mahdi*     | Chirurgie cardio vasculaire        |
| Pr. AMHAJJI Larbi*        | Traumatologie orthopédie           |
| Pr. AMMAR Haddou          | ORL                                |
| Pr. AOUI Sarra            | Parasitologie                      |
| Pr. BAITE Abdelouahed*    | Anesthésie réanimation             |
| Pr. BALOUCH Lhousaine*    | Biochimie-chimie                   |
| Pr. BENZIANE Hamid*       | Pharmacie clinique                 |
| Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  | Ophtalmologie                      |
| Pr. CHARKAOUI Naoual*     | Pharmacie galénique                |
| Pr. EHIRCHIOU Abdelkader* | Chirurgie générale                 |
| Pr. ELABSI Mohamed        | Chirurgie générale                 |
| Pr. EL BEKKALI Youssef*   | Chirurgie cardio vasculaire        |
| Pr. EL MOUSSAOUI Rachid   | Anesthésie réanimation             |
| Pr. EL OMARI Fatima       | Psychiatrie                        |
| Pr. GANA Rachid           | Neuro chirurgie                    |
| Pr. GHARIB Noureddine     | Chirurgie plastique et réparatrice |
| Pr. HADADI Khalid*        | Radiothérapie                      |
| Pr. ICHOU Mohamed*        | Oncologie médicale                 |

Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
hygiène  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha

Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

Anesthésie réanimation

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Cardiologie  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Pédiatrique  
Cardiologie

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS*

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*\*Enseignants Militaires*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا اِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا اِنَّكَ اَنْتَ الْعَلِيْمُ الْحَكِيْمُ ﴿٣٢﴾

سورة البقرة الآية 32

## شكر و تقدير

الحمد لله ذي المنّ والفضل والإحسان ، حمدا يليق بجلاله وعظمته ، وصلّى اللهم على خاتم الرسل ، من لا نبي بعده ، صلاة تقضي لنا بها جميع الحاجات ، وترفعنا بها عندك أعلى الدرجات ، وتبلغنا بها أقصى الغايات من جميع الخيرات ، في الحياة وبعد الممات. والله الشكر أولاً وأخيراً على حسن توفيقه ، وكريم عونه ، وعلى ما منّ وفتح به عليّ من إنجاز لهذه الأطروحة ، بعد أن يسّر العسير ، وذلّ الصعب ، وفرّج الهم ، وعلى تفضّله عليّ بوالدين كريمين شقّاً لي طريق العلم ، وكانا خير سند لي طيلة حياتي الدراسية من تشجيع ودعاء وصبر وعطاء وتضحية ، أشكر والدي الغالي مدني الجزولي على دعمه المستمر لي وإيمانه بي واحترامه لاختياراتي ومساندته الكبيرة لي خلال سنوات دراستي وتقديمه لكلّ ما ضلّل الصعاب أمامي مادياً ومعنوياً، اعتزازاً باعتزازي يا والدي الأعزّ، أما والدتي السيدة باتول الزجلي فكانت أمّاً عظيمة ، شجّعتني على الاجتهاد ونصحتني بالصّبر والعمل الجادّ وكانت غير ما مرّة تحمل عنيّ تعبتي بكلامها الطيب وتحملها لي في كلّ حالاتي.

جعل الله ما قاما به في ميزان حسناتهما و أمد في عمرهما على العمل الصالح، و أعانني على برهما

Louange A Dieu Le Clément, le Tout  
Miséricordieux

*« Gloire à Toi ! Nous n'avons de savoir que ce que tu nous as appris. Certes c'est Toi l'Omniscient, le Sage » :  
Sourate 2, Verset 32 (Saint Coran).*

*J'aimerais, avant tout propos, exprimer ma reconnaissance à l'Eternel mon Dieu, Le Tout Puissant, pour ce que je suis car aucune vraie réussite n'est possible sans Lui. Qu'il me soit permis ici de Lui rendre témoignage pour les merveilles qu'il ne cesse d'accomplir dans ma vie, sa miséricorde et ses grâces qu'IL ne cesse de me prodiguer .*

*Louange et Gloire à Dieu, le Tout Puissant, qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail.*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il  
faut ...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*Je dédie cette thèse à ...*

## *A mes chers parents*

*Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je vous porte.*

*Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.*

*Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices généreusement consentis, de vos encouragements incessants et de votre patience, soit de mon immense gratitude et de mon éternelle reconnaissance.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie...*

*A mes très chères sœurs Nadia et Siham  
A mon très cher frère Jamal*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous  
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi  
des frères, sœurs, et des amis sur qui je peux compter.*

*Vous m'avez soutenu dans les différentes étapes de ma vie  
et de mes études.*

*En témoignage de l'amour qui nous uni et des souvenirs  
de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous  
dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et  
de bonheur.*

*«Je vous adore très fort »*

*A Hassan, Amine et Majda*

*Merci pour tous vos encouragements qui  
m'ont été d'une aide précieuse.*

*J'espère que vous trouveriez dans ce travail  
L'expression de mon profond respect et mon  
grand amour.*

*Je prie Dieu qu'il vous donne santé et prospérité.*

*A mon cher Professeur et frère AAbdelqoddouss  
Anhass*

*Vous m'avez appris que chacun de nous a une  
mission à accomplir sur cette terre...*

*Vous m'avez appris comment trouver une réponse à  
toutes les tribulations de la vie dans la parole  
d'Allah...*

*Vous m'avez appris comment servir Dieu à travers  
mon métier.*

*Merci de tout cœur de m'avoir transmis ces valeurs.  
Qu'Allah vous récompense !*

*A la famille El jazouli et Zejli Alami*

En témoignage de l'attachement et de l'affection que je porte pour vous.

Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur.

Je vous remercie pour votre affection si sincère et pour votre soutien infailible dans les nombreux moments difficiles et heureux que j'ai pu traverser.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

## *A mes chers cousins*

Nous avons traversé beaucoup d'épreuves ensemble mais nous y sommes arrivés.

Je nous vois grandir, murir, douter, reculer puis au final avancer vers la même direction confirmant ainsi ce lien si fort qui nous uni.

Pour votre soutien immanquable, pour votre motivation, votre accompagnement tout au long de mon cursus. Qu'Allah vous récompense

## *A mes chers amis*

*Merci pour votre présence inconditionnelle à chaque moment de ma vie, votre soutien sans faille et votre amour. Vos encouragements répétés durant toute cette grande et longue aventure m'ont permis de l'accomplir entièrement.*

# *REMERCIEMENTS*

*A notre présidente et rapporteur de thèse,  
Mme le professeur B.S. BENJELLOUN  
Professeur de pédiatrie*

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Votre conscience professionnelle et votre dévouement auprès des patients m'ont grandement inspiré et marqué durant mon passage au service des urgences

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le Professeur Hassan Aït Ouamar  
Professeur de pédiatrie*

Vous avez accepté simplement et spontanément de juger ce travail. Qu'il me soit permis de vous exprimer ma reconnaissance et mon profond respect.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que je serai heureuse de suivre.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma grande estime et ma considération sans faille.

*A Notre maître et juge de thèse  
Monsieur le Professeur BENOUACHANE  
Professeur de Pédiatrie*

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres de jury.

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.

*A notre maître et juge de thèse*  
*Mme le professeur MDAGHRI ALAOUI Asmaa*  
*Professeur de pédiatrie*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité ; nous en avons été très touchés.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

# **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>4</b>
<b>I. Population étudiée .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Critères d'inclusion.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Paramètres étudiés.....</b>	<b>5</b>
<b>III. Analyse statistique.....</b>	<b>7</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>11</b>
<b>I. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Fréquence.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Sexe.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Age gestationnel.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Répartition selon le délai d'apparition.....</b>	<b>14</b>
<b>II. ETUDE CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Consanguinité.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Antécédents.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Répartition selon le nombre de gestité- parité.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Répartition selon la notion de suivi de grossesse chez la mère.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Mode d'accouchement.....</b>	<b>17</b>
<b>6. Type d'allaitement.....</b>	<b>18</b>
<b>7. Examen à la naissance.....</b>	<b>18</b>
<b>8. Manifestations cliniques.....</b>	<b>18</b>
<b>III. ETUDE PARACLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>1. Numération formule sanguine (NFS).....</b>	<b>20</b>
<b>2. La fibroscopie.....</b>	<b>20</b>
<b>3. L'échographie trans-fontanelle.....</b>	<b>20</b>
<b>4. L'échographie abdominale.....</b>	<b>20</b>
<b>IV. ETIOLOGIES.....</b>	<b>22</b>
<b>1. Répartition selon les étiologies du SHNN.....</b>	<b>22</b>
<b>2. La maladie hémorragique du nouveau-né (MHNN).....</b>	<b>23</b>

3. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).....	23
4. L'oesophagite.....	24
5. La thrombopénie néonatale.....	24
V. TRAITEMENT.....	25
VI. EVOLUTION.....	25
DISCUSSION.....	26
I. INTRODUCTION.....	27
II. DEVELOPPEMENT DE L'HEMOSTASE.....	28
1. Physiologie de l'hémostase primaire.....	28
2. Physiologie de la coagulation plasmatique.....	29
2.1.Facteurs vit K dépendants.....	30
2.2.Autres facteurs.....	31
2.2.1. Facteurs du système contact.....	31
2.2.2. Facteurs V et XIII.....	32
2.2.3. Fibrinogène et facteur XIII.....	32
2.2.4. Inhibiteurs de la coagulation.....	33
3. Fibrinolyse .....	34
III. EPIDEMIOLOGIE.....	36
1. Fréquence .....	36
2. Sexe.....	37
IV. Diagnostic clinique.....	37
1. Anamnèse.....	37
1.1. Antécédents.....	37
1.2.Déroulement de la grossesse et accouchement.....	38
1.3.Prématurité .....	39
1.4.Poids à la naissance.....	39
1.5.Type d'allaitement.....	40
1.6.Délai d'apparition.....	41
2. Manifestations cliniques.....	41

<b>V.</b>	<b>BILAN PARACLINIQUE.....</b>	<b>42</b>
	1. Numération formule sanguine.....	44
	2. Bilan d'hémostase.....	44
	3. Echographie abdominale.....	45
	4. Echographie transfontanellaire .....	45
<b>VI.</b>	<b>ETIOLOGIES.....</b>	<b>46</b>
	1. Maladie hémorragique du nouveau-né.....	46
	1.1. Définition et fréquence.....	47
	1.2. Formes cliniques.....	47
	1.2.1. <i>Forme précoce</i> .....	47
	1.2.2. <i>Forme classique</i> .....	48
	1.2.3. <i>Forme tardive</i> .....	49
	1.3. Diagnostic.....	51
	1.4. Traitement.....	53
	1.4.1. <i>Traitement curatif</i> .....	53
	1.4.1.1. Vitamine K.....	53
	1.4.1.2. Autres traitements.....	54
	1.4.1.2.1. Transfusion.....	54
	1.4.1.2.2. Facteur VII activé recombinant (rVIIa).....	55
	1.4.2. <i>Traitement préventif</i> .....	55
	1.4.3. <i>Autres moyens</i>	
	<i>préventifs</i> .....	61
	2. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).....	64
	3. L'oesophagite.....	67
	4. La thrombopénie néonatale isolée.....	74
	5. Les thrombopathies constitutionnelles et acquises.....	77
	6. La maladie de Willebrand.....	77
	7. Pathologies constitutionnelles de la coagulation.....	78
	7.1. Hémophilie.....	78

7.2.Les déficits rares de la coagulation.....	79
<b>8. Les traumatismes obstétricaux.....</b>	<b>79</b>
<b>VII. EVOLUTION.....</b>	<b>80</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>81</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>87</b>

## Liste des abréviations

<b>AAP</b>	: American Academy of Pediatrics
<b>ADP</b>	: Adénosine Diphosphate
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise en Marché
<b>AFSSAPS</b>	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>CCP</b>	: Concentré de Complexes Prothrombiniques
<b>CIVD</b>	: Coagulation Intravasculaire Disséminée
<b>CRP</b>	: protéine C réactive
<b>EDTA</b>	: Ethylenediaminetetraacetic Acid
<b>ETF</b>	: Echo Transfontanellaire
<b>FT</b>	: Facteur tissulaire
<b>HPA</b>	: Human Platelet Antigen
<b>HRGP</b>	: Histidine-Rich Glycoprotein
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>IMF</b>	: Infection materno-foetale
<b>IV</b>	: Intraveineux
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de la Pompe à Protons
<b>MHNN</b>	: Maladie Hémorragique du Nouveau-Né

<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>OGNN</b>	: Oesogastrite néonatale
<b>OPN</b>	: Oesophagite Peptique
<b>PAI-1</b>	: plasminogen activator inhibitor type 1
<b>PDF</b>	: Produits de Dégradation de fibrine
<b>PEC</b>	: Prise En Charge
<b>PFC</b>	: Plasma Frais Congelé
<b>PIVKAI</b>	: Proteins Induced in Vitamin K Absence
<b>RGO</b>	: Reflux gastro oesophagien
<b>RPM</b>	: Rupture Prématurée des Membranes
<b>SA</b>	: Semaines d'aménorrhée
<b>SHNN</b>	: Syndrome Hémorragique du Nouveau-Né
<b>TAFI</b>	: Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TFPI</b>	: Tissue Factor Pathway inhibitor
<b>t-PA</b>	: Tissue-type plasminogen activator
<b>TNN</b>	: Thrombopénie Néonatale
<b>UMP</b>	: Urgences médicales pédiatriques
<b>VK</b>	: Vitamine K
<b>vWF</b>	: Von willebrand factor

# **INTRODUCTION**

Le syndrome hémorragique du nouveau-né (SHNN) est défini par la survenue, au cours des 28 premiers jours de vie, d'un saignement extériorisé ou non, quelles que soit son importance, sa gravité, sa cause et les anomalies cliniques et biologiques associées [1]. Une hémorragie chez un nouveau-né est toujours un événement alarmant pour sa famille et le personnel soignant [2].

Ce syndrome est relativement fréquent chez le nouveau-né. Cette fréquence est en partie conditionnée par les particularités des mécanismes de l'hémostase à cet âge de la vie [1]. Elle peut atteindre 4,3 % des naissances vivantes et 5,9 % des hospitalisations en unité de néonatalogie [3].

En effet, le nouveau-né a spontanément une tendance hémorragique due à l'insuffisance de synthèse d'un certain nombre de facteurs de coagulation (II, VII, IX, X). De plus, certaines maladies rencontrées en période néonatale, en particulier l'infection et l'hypothermie, perturbent souvent l'hémostase [1].

Sa létalité est lourde, pouvant atteindre 68 % des cas [3] Les séquelles sont importantes surtout dans les localisations intracrâniennes où elles peuvent atteindre 40 % [4].

Le syndrome hémorragique, notamment la maladie hémorragique du nouveau-né, se présente essentiellement sous la forme classique, les formes

précoces et tardive sont rares dans les pays occidentaux. La population africaine se caractérise par la prédominance de la forme précoce [1].

Dans les pays en voie de développement, peu d'études ont été réalisées dans ce domaine compte tenu du coût élevé et de l'insuffisance des moyens d'exploration [5].

L'objectif de notre travail est d'effectuer une mise au point à propos du syndrome hémorragique du nouveau-né en rapportant l'expérience du service des urgences médicales pédiatriques de l'hôpital universitaire d'enfant de Rabat et en essayant de répondre essentiellement aux questions suivantes :

- Quelle est la fréquence des différentes causes des SHNN hospitalisés ?
- Les programmes de prévention adoptés dans nos services sont-ils efficaces ?

**MATERIEL  
ET  
METHODES**

Nous avons étudié de façon rétrospective 30 observations de nouveau-nés ayant eu un SHNN, colligés dans le service des urgences pédiatriques médicales de l'hôpital d'enfants de Rabat durant la période allant de Décembre 2010 à Avril 2011.

## **I. Population étudiée**

Tous les enfants concernés ont été examinés par un interne ou un résident de garde, au service des urgences médicales pédiatriques UMP.

### **1. Critères d'inclusion**

- Nouveau-né de terme  $\geq$  à 28 semaines d'aménorrhées (SA).
- Age < 29 jours.
- SHNN défini par un saignement extériorisé ou non, objectivé par le personnel médical quelles que soient son importance, sa gravité, sa cause et les anomalies cliniques et biologiques associées.

## **II. Paramètres étudiés**

Un nombre de 594 hospitalisations pour SHNN étaient répertoriés sur le registre des hospitalisations des UMP au cours de notre période d'étude, en prenant en compte les critères d'inclusion, nous avons retenu pour notre étude 30 dossiers.

Pour décrire les aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif de ces SHNN, nous avons procédé à l'établissement d'une fiche d'exploitation (Annexe 1) précisant le déroulement de la grossesse, de l'accouchement, des événements post-nataux et les antécédents familiaux de pathologie hémorragique,

puis à un examen clinique complet précisant les caractères de l'hémorragie et les signes cliniques qui lui étaient associés.

Le bilan para clinique comportait systématiquement un hémogramme, un bilan d'hémostase (temps de céphaline activé [TCA], taux de prothrombine [TP], taux de fibrinogène), un bilan hépatique, la protéine C-réactive (CRP), des examens bactériologiques, l'ionogramme sanguin, et l'imagerie ont été réalisés en fonction du tableau clinique.

L'évolution clinique et para clinique de tous les patients recrutés a été suivie.

Le diagnostic d'anémie a été retenu lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur à 14g/dl, de thrombopénie lorsque le nombre de plaquettes était inférieur à 150 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>.

Le TCA a été considéré comme allongé au-dessus de 55s chez le nouveau-né à terme et 79s chez le prématuré. Le TP a été considéré comme bas au-dessous de 50 % quel que soit l'âge gestationnel ou post-natal [3] et le taux de fibrinogène bas au-dessous de 1,5g/L [1].

La détresse respiratoire a été définie par la survenue d'une anomalie du rythme respiratoire (bradypnée, tachypnée, pause ou apnée) associée à une cyanose ou à des signes de lutte ; l'état de choc cardiovasculaire a été défini par un temps de recoloration cutanée supérieur à 3 secondes associé à une défaillance viscérale ; l'asphyxie périnatale par un score d'Apgar  $\leq 5$  à la 5<sup>ème</sup> min ; l'hypothermie par une température rectale inférieure à 36,5°C.

Le diagnostic d'infection néonatale a été retenu devant l'existence de facteurs de risque infectieux ou devant la présence de signes cliniques évocateurs d'infection, associés à une élévation de la CRP ou à la mise en évidence de germes pathogènes dans les liquides biologiques.

La MHNN a été retenue devant l'association d'un allongement du TCA et d'une baisse du TP corrigés par l'administration d'une dose de vitamine K avec un taux de fibrinogène normal et un taux de plaquette normal.

Le diagnostic de CIVD a été retenu devant l'association d'un allongement du TCA à une baisse du TP, du taux de fibrinogène et du nombre de plaquettes.

### **III. Analyse statistique :**

Les analyses statistiques ont été obtenues à l'aide du logiciel informatique Excel.

## Annexe I : Fiche d'exploitation du syndrome hémorragique du nouveau-né

Nom : Prénom :

Age : Sexe :

Téléphone :

▪ **Consanguinité :**

- Oui ( ) : quel degré : Non ( )

▪ **Déroulement de la grossesse :**

- Grossesse suivie : Oui ( ) Non ( )

- Grossesse menée à : terme ( ) Prématurée ( ) Post  
terme ( )

- Notion de prise de médicament par la maman pendant la grossesse :

Oui ( ) lequel : Non ( )

- Saignement chez la mère : Oui ( ) Non ( )

▪ **Déroulement de l'accouchement :**

- Voie : basse ( ) Haute ( ) la cause :

▪ **Notion de dystocie ou accouchement instrumentalisé (forceps) :**

- Oui ( ) quel type : Non ( )

▪ **Vitamine K reçue chez le nouveau né :**

- Oui ( ) : per os ( ) injectable ( ) Nombre de prises :

Intervalle :

- Non ( )

▪ **Notion de maladie hémorragique dans la famille ou dans la fratrie :**

- Oui ( ) Laquelle : Non ( )

▪ **Données de l'examen clinique :**

- Délai d'apparition :

- Pouls :

- Température :

- Temps de recoloration cutané :

- Pâleur : Oui ( ) Non ( )

- Hémorragie apparente :

○ Hématémèse ( ) Epistaxis ( )

○ Hémorragie ombilicale ( ) Hématurie ( )

○ Hémorragie cutanée ( ) :

\* Diffuse ( ) Locale ( )

\* Ecchymose ( ) Purpura ( )

\* Localisation :

- Hépatomégalie : Oui ( ) Non ( )

- Splénomégalie : Oui ( ) Non ( )

- Contact lombaire : Oui ( ) Non ( )

- Troubles neurologique : Oui ( ) Non ( )

- Signes respiratoires : Oui ( ) Non ( )

- Signes de gravité : Oui ( ) lequel : Non ( )

○ Tr de conscience ( ) Détresse respiratoire ( ) S. d'insuffisance  
cardiaque ( )



# **RESULTATS**

# **I. Epidémiologie**

## **1. Fréquence**

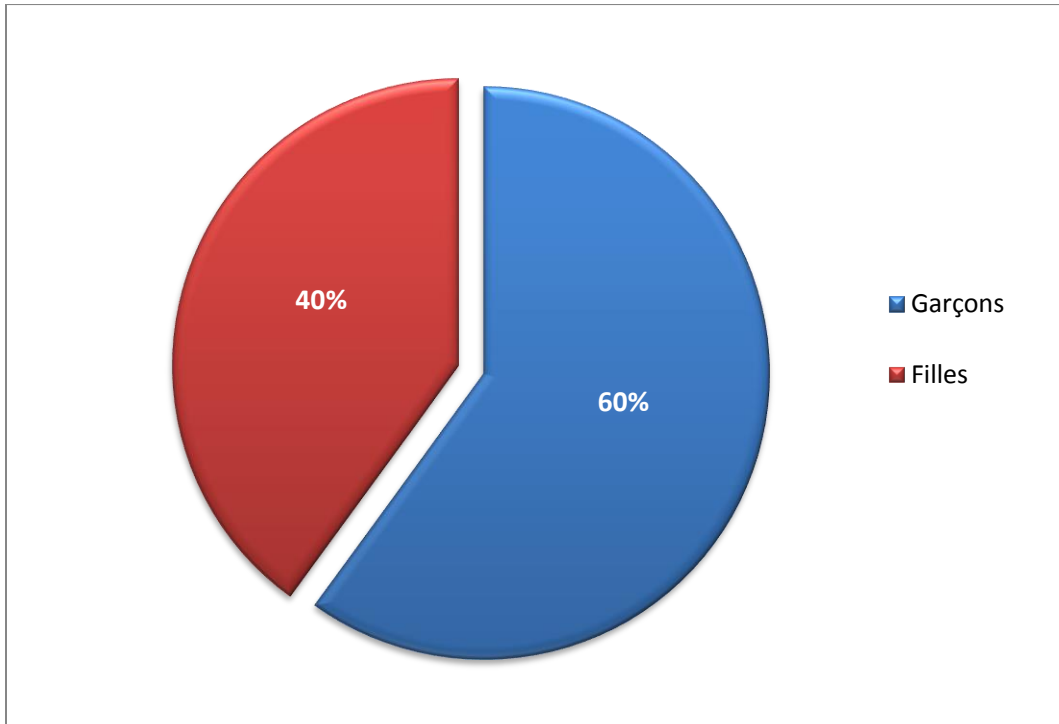
Durant la période d'étude, nous avons recensé 30 cas de syndrome hémorragique sur 594 hospitalisations soit 5,05%.

## **2. Sexe**

Nous avons noté une prédominance masculine avec 18 garçons et 12 filles soit un sexe ratio à 1.5.

**Tableau I : répartition des malades selon le sexe**

Sexe	Nombre	Pourcentage (%)
Garçons	18	60%
Filles	12	40%



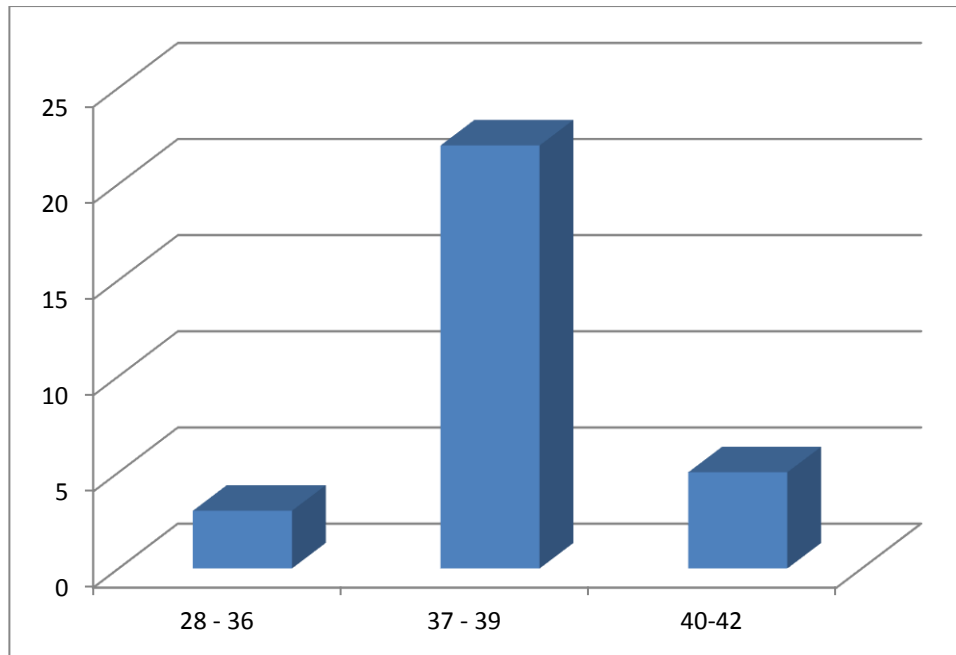
**Figure 1 :** répartition de la population d'étude selon le sexe

### 3. Age gestationnel:

L'âge gestationnel moyen était de 38 +/- 3 semaines d'aménorrhée (SA) avec des extrêmes de 28 et 42 SA. Le taux de prématurité était de 10%. ( Figure 2)

**Tableau II :** répartition des patients selon l'âge gestationnel.

Age gestationnel	Fréquence
28 – 36 SA	3%
37 – 39 SA	22%
40 - 42 SA	5%



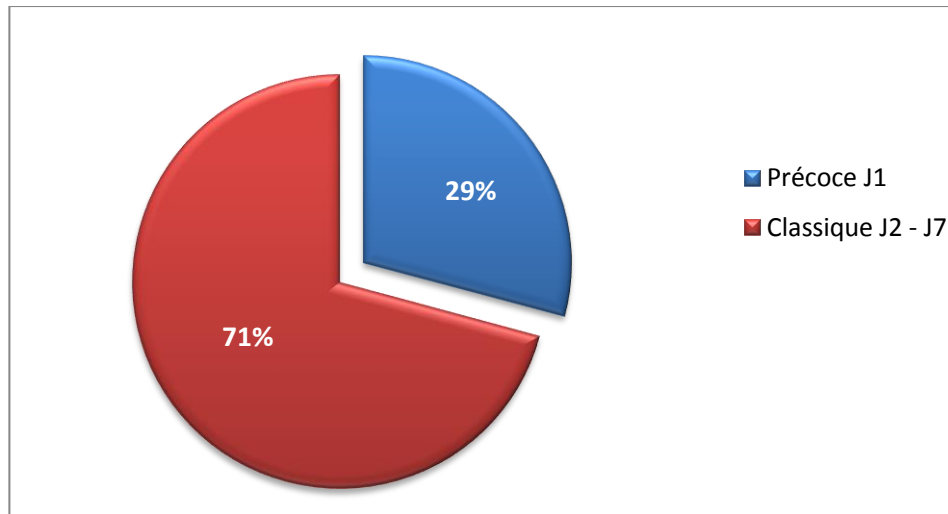
**Figure 2 : répartition selon l'âge gestationnel**

#### **4. Répartition selon le délai d'apparition :**

La majorité de nos cas ont présenté une hémorragie à leur 1<sup>ère</sup> semaine de vie.

**Tableau III : répartition des malades selon le délai d'apparition**

<b>Précoce</b>	J1	9
<b>Classique</b>	J2 - J7	21
<b>Tardive</b>	> J7	0



**Figure 3** : Répartition par délai d'apparition

## II. Etude clinique

### 1. Consanguinité

Quatre cas de consanguinité étaient notés dont 3 de 1<sup>er</sup> degré et le quatrième de 2<sup>ème</sup> degré.

### 2. Antécédents

Un interrogatoire a été établi, à la recherche d'antécédents maternels de prise médicamenteuse suspecte et d'antécédents de SHNN dans la fratrie, cette recherche a objectivé les résultats suivants :

On a noté trois antécédents maternels au cours de la grossesse: une tuberculose, une HTA gravidique et une RPM.

Des antécédents de syndrome hémorragique étaient présents dans la fratrie dans 6,67% (2 cas).

**Tableau IV** : Antécédent relevés dans notre série

Antécédent dans la fratrie	Fréquence
Oui	2
Non	28

### 3. Répartition selon le nombre de Gestité / Parité de la mère

La multiparité était observée dans 24 cas. 20% des nouveau-nés étaient issus d'une 1<sup>ère</sup> grossesse.

**Tableau V** : répartition des patients selon le nombre de gestité et de parité

Gestité / Parité	Nombre de cas
<b>G1P1</b>	6
<b>G2P2</b>	10
<b>G3P3</b>	7
<b>G4P4</b>	7

### 4. Répartition selon la notion de suivi de grossesse chez la mère

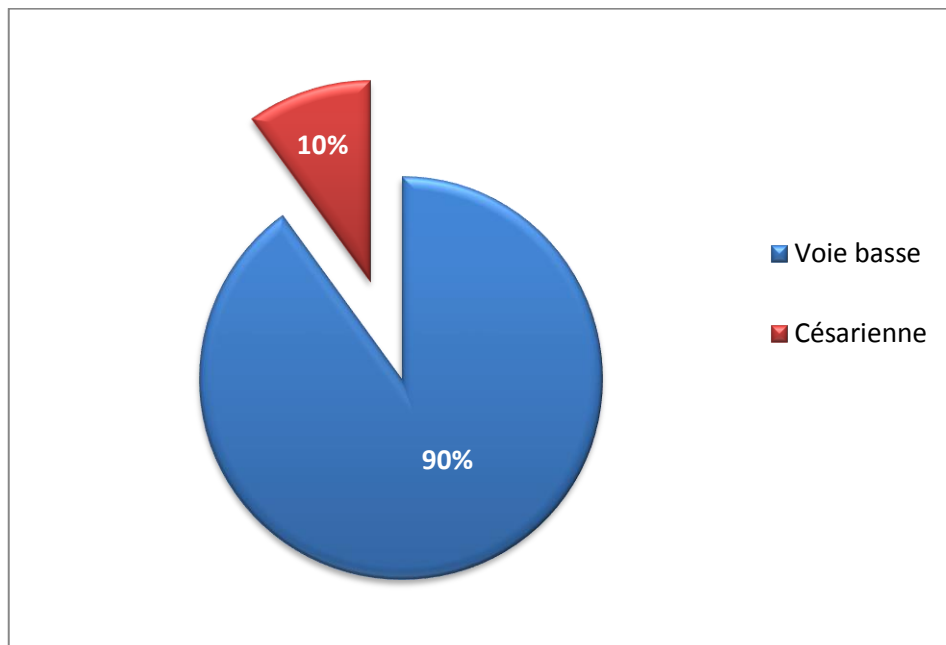
Dans cette étude, nous avons constaté que 60 % des grossesses étaient suivies dans des formations sanitaires.

## 5. Mode d'accouchement

L'accouchement s'est déroulé par voie basse dans 90% (non instrumentalisé dans 92,5% des cas et avec ventouse dans 7,4% des cas) et par césarienne dans 10% des cas.

**Tableau VI :** Répartition des malades selon le mode d'accouchement

Mode d'accouchement	Fréquence
Voie basse	27
Césarienne	3



**Figure 4 :** répartition des malades selon le mode d'accouchement

## 6. Type d'allaitement

Tous nos nouveau-nés étaient allaités exclusivement au sein

## 7. Examen à la naissance :

Le score d'Apgar était < 7 à une minute dans 2 cas (6,67%).

L'hypotrophie était rencontrée chez 3 nouveau-nés ce qui correspond à 10%, ils étaient tous des prématurés.

**Tableau VII :** poids à la naissance de nos patients

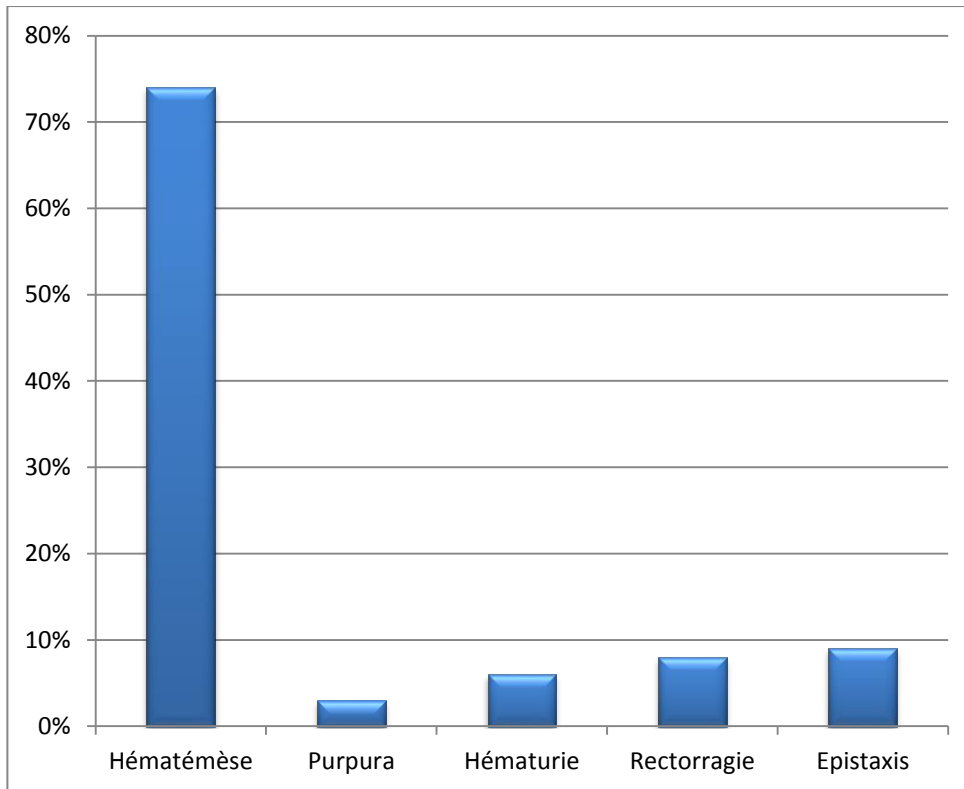
Poids	Nombre
< 2 Kg	3
2,5 - 3,5 Kg	27
> 3,5 Kg	0

## 8. Manifestations cliniques:

Les manifestations cliniques étaient surtout exprimées par les saignements extériorisés.

**Tableau VIII:** les manifestations hémorragiques :

Manifestations hémorragiques	Fréquence	(%)
Hématémèse	26	87
Purpura	1	3
Hématurie	2	7
Rectorragie	3	10
Epistaxis	3	10



**Figure 5:** manifestations hémorragiques retrouvées dans notre série

En association aux saignements, les patients présentaient d'autres signes à type de vomissements, pâleur, fièvre, détresse respiratoire, hypotonie et refus de tétée.

### **III. Etude paraclinique :**

#### **1. La numération formule sanguine (NFS):**

La NFS a été effectuée chez tous nos patients. Le taux moyen de l'hémoglobine était de 16 g/dl, avec une anémie hypochrome microcytaire dans 30% des cas.

Une thrombopénie inférieure ou égale à 150 000/mm<sup>3</sup> a été retrouvée dans 13% des cas (4 cas).

Un TP bas et un TCA allongé a été noté chez 83% des patients (25cas).

#### **2. La fibroscopie :**

La fibroscopie digestive a été réalisée chez 3 patients accusant une hémorragie digestive : elle a objectivé une œsophagite chez 2 d'entre eux.

#### **3. L'écho transfontanellaire (ETF):**

L'ETF était effectuée systématiquement chez tous les nouveaux nés. Elle est revenue sans particularités dans tous les cas.

#### **4. L'échographie abdominale :**

Aucune anomalie abdominale n'a été objectivée

**Tableau IX :** récapitulatif des examens paracliniques

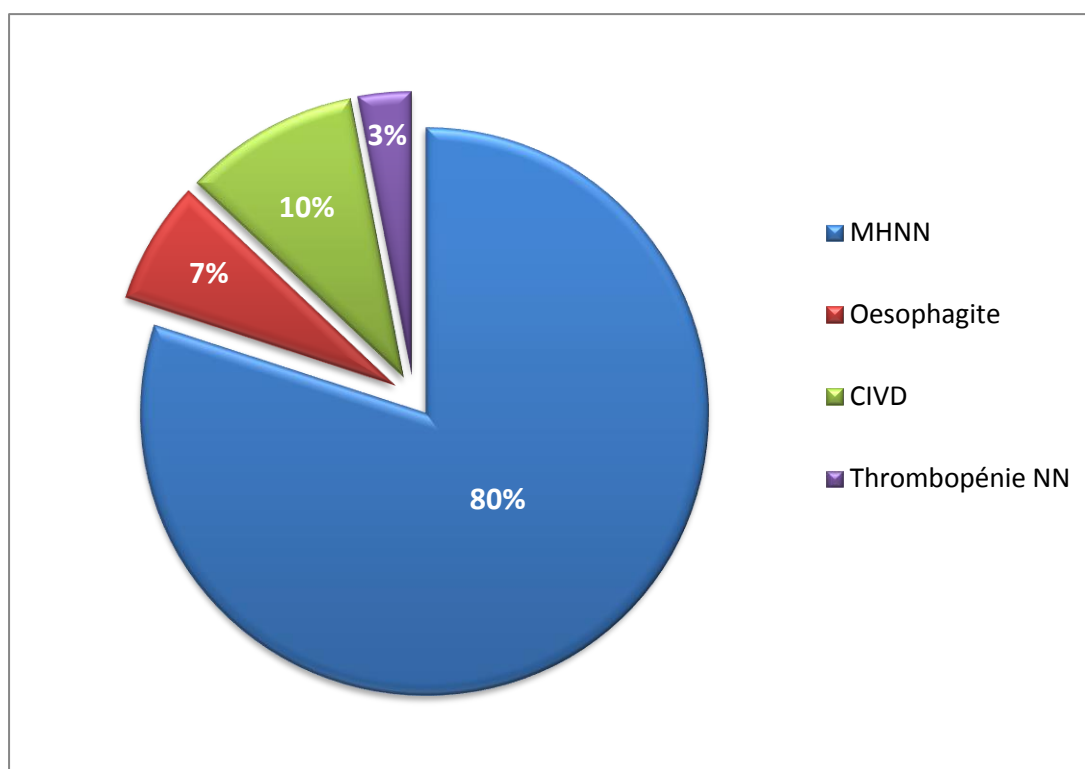
	Bilans	Bilans positifs	Pourcentage (%)	Total des examens réalisés
Biologique	Hb (anémie)	10	30	30
	PLT (thrombopénie)	4	13	30
	TP (bas)	27	90	30
	TCA (allongé)	27	90	30
	CRP (augmenté)	3	10	10
	Fibrinogène (diminué)	2	7	2
Radiologique	ETF	0	0	30
	Echographie abdominale	0	0	30
Endoscopique	Fibroscopie	2	100	2

#### IV. Etiologies

##### 1. Répartition selon les étiologies du SHNN :

**Tableau X:** principales étiologies retrouvées dans notre série

Etiologies	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Oesophagite	2	7
CIVD	3	10
Thrombopénie néonatale	1	3
MHNN	24	80



**Figure 6 :** Répartition selon les étiologies du SHNN

## **2. La maladie hémorragique du nouveau-né (MHNN)**

La MHNN a constitué l'étiologie la plus fréquente, elle était retenue chez 24 cas soit 80% des patients. Elle s'est révélée avant 24h dans 23% des cas (7 patients). Chez les patients diagnostiqués comme ayant une MHNN, un cas présentant une forme précoce avait comme antécédent une tuberculose maternelle au cours de la grossesse traitée par (Rifampicine, isoniazide). Un seul nouveau-né était prématuré. 90% de nos patients ont reçu la vitamine K à la naissance. Par ailleurs, on ne dispose pas de donnée pour 3 de nos patients.

On a relevé quelques signes associés à type de pâleur, d'hypotonie et de vomissements dans 19 cas. L'hémorragie était isolée chez 5 patients. Parmi les 24 MHNN, une anémie a été retrouvée chez 6 patients.

## **3. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)**

Trois patients de notre série avaient une CIVD, soit 10% des cas. L'âge moyen de sa survenue était de 72h. La vitamine K a été administrée à la naissance chez les 3 patients.

On n'a pas noté de prématurité chez cette catégorie, par ailleurs les anomalies associées étaient une détresse respiratoire chez les trois patients, avec notamment 1 cas de RPM et 2 cas d'IMF.

Deux des 3 patients présentaient une anémie hypochrome microcytaire à 7 g/dl avec une hyperleucocytose.

Un TP bas, un TCA allongé, un taux de Fibrinogène diminué, une CRP augmentée, et une thrombopénie ont été retrouvés chez tous ces nouveau-nés.

#### **4. L'Œsophagite:**

Deux cas d'œsophagite ont été décelés au cours de notre étude. L'un des deux était prématuré.

Le délai d'apparition était respectivement de 5 et 6 jours de vie. Les 2 cas avaient reçu la vit K à la naissance.

On a noté des signes associés chez les deux cas. Il s'agissait de refus de tétée, de pleurs incessants et de vomissements.

Le diagnostic a été retenu sur preuve endoscopique. La NFS a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez un seul cas et le bilan d'hémostase s'est avéré normal.

#### **5. La thrombopénie néonatale**

Le diagnostic de TNN a été retenu chez un seul cas prématuré et hypotrophe à J6 de vie ayant reçu une injection intramusculaire de vit K à la naissance avec comme antécédent une notion d'HTA gravidique. Le tableau clinique a été marqué par un purpura pétéchial.

La NFS a objectivé une anémie hypochrome microcytaire à 11g/dl avec une thrombopénie à 95.000 plaquette/mm<sup>3</sup>. Le reste du bilan était sans particularité.

## **V. Traitement :**

La conduite thérapeutique dans notre série consistait en l'administration de vitamine K à raison de 2mg/kg/jr en IV pour tous les malades diagnostiqués en tant que MHNN.

Les autres mesures thérapeutiques étaient adoptées selon la pathologie en cause, les cas de CIVD ont bénéficié aussi bien d'apport de plaquettes et de PFC, que d'antibiothérapie curative pour l'IMF en cause, les IPP ont été administrés chez les patients ayant une œsophagite et la transfusion plaquettaire seule a été réalisée dans notre cas de thrombopénie néonatale isolée.

## **VI. Evolution :**

Dans notre étude, tous les patients avaient eu une évolution favorable, avec une normalisation du bilan biologique dans un délai moyen de 3 jours.

# **DISCUSSION**

## **I. Introduction :**

L'hémostase physiologique met en jeu différents acteurs cellulaires et protéiques, qui assurent le maintien de la fluidité sanguine sans hémorragie ni thrombose. Après une lésion vasculaire, tous ces acteurs sont nécessaires à la formation d'un thrombus hémostatique efficace. Le système d'hémostase commence son développement au cours de la vie intra-utérine, et continue après la naissance, principalement pendant les 6 premiers mois de la vie [6, 7, 8].

Chez le nouveau-né, de même que chez le fœtus, il existe un équilibre hémostatique satisfaisant, même s'il se situe à un niveau très différent de celui de l'adulte, et la connaissance de ces variations particulières permet de mieux comprendre certaines pathologies hémorragiques et thrombotiques pouvant survenir à ces périodes de la vie.

Dans ce chapitre, nous présenterons les données actuelles relatives aux spécificités de l'hémostase au cours de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance, déterminant ainsi les principales étiologies des syndromes hémorragiques. Enfin, nous discuterons certains des points pratiques, concernant le traitement des pathologies de l'hémostase survenant durant la période néonatale.

## II. Développement de l'hémostase

### 1. Physiologie de l'hémostase primaire.

Chez le fœtus normal, la mégacaryocytopoïèse permet, dès la quinzième semaine de vie intra-utérine, de libérer dans la circulation un nombre de plaquettes comparable à celui de l'adulte. Ainsi, le nombre des plaquettes est normal entre 18 et 35 semaines de grossesse, compris entre 200.000 et 300.000 plaquette / mm<sup>3</sup>, et stable jusqu'à la naissance [9,10].

Morphologiquement, les plaquettes fœtales et néonatales ont un volume similaire à celui mesuré chez l'adulte [10], sauf durant le premier trimestre, où elles peuvent être plus grandes et contenir moins de granules aux stades les plus précoces du développement. En cytométrie de flux et à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, il a été montré que, dès la 18e semaine de grossesse, l'expression membranaire de la GPIIb-IIIa ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3), du récepteur du fibrinogène et de la GP Ib fixant le facteur Willebrand, est comparable à celle de l'adulte. De même, deux des antigènes les plus impliqués dans les thrombopénies néonatales allo-immunes, HPA-1a (PLA1) et HPA-3a (BAKa), sont normalement exprimés par les plaquettes du fœtus humain sain [10].

Sur le plan fonctionnel, les plaquettes fœtales normales n'agrègent pas à l'adrénaline, mais les autres inducteurs tels que l'ADP, le collagène, l'acide arachidonique et la thrombine induisent une réponse subnormale et comparable à celle du nouveau-né [11]. La diminution relative de l'agrégation plaquettaire à la naissance ne semble néanmoins être retrouvée que si les plaquettes sont étudiées en PRP (plasma riche en plaquettes). En sang total, l'agrégation plaquettaire néonatale

est en effet comparable à celle de l'adulte, bien qu'un déficit d'activation ait été objectivé en cytométrie de flux [12].

De plus, le temps de saignement du nouveau-né, évalué après incision selon la méthode d'Ivy, est plus court que chez l'adulte. Ce résultat est donc en accord avec des études réalisées *in vitro* avec un analyseur de fonctions plaquettaires (PFA-100) qui montrent, à la naissance, l'existence d'une hémostase primaire efficace, voire même accélérée [13,14], avec un rôle probablement essentiel exercé par le facteur de Willebrand (VWF).

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

## **2. Physiologie de la coagulation plasmatique**

Au décours d'une lésion vasculaire, la coagulation initiée par le facteur tissulaire (FT) conduit à une génération explosive de thrombine qui transforme le fibrinogène en un caillot de fibrine consolidant le thrombus plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire. En l'absence de toute lésion vasculaire, plusieurs inhibiteurs régulent la thrombine et les protéines impliquées pour sa formation, maintenant ainsi un équilibre hémostatique satisfaisant, sans saignement, ni thrombose.

Tout au long de la vie intra-utérine, les taux d'activateurs et d'inhibiteurs de la coagulation plasmatique évoluent de façon dynamique jusqu'à la naissance [15,16]. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte [17,18].

La coagulation plasmatique est explorable, à l'aide de microméthodes, dès la 18<sup>e</sup> semaine de vie intra-utérine. A ce stade, le temps de Quick (TQ), le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de thrombine (TT) restent très allongés jusqu'à la 30<sup>e</sup> semaine de gestation puis se raccourcissent significativement jusqu'à la délivrance. A la naissance, ces temps de coagulation sont cependant toujours allongés, le TQ étant très proche de celui d'un adulte sous anti-vitamine K et le TCA étant comparable à celui obtenu lors d'un traitement par l'héparine.

Ces résultats sont le reflet chez le fœtus et le nouveau-né d'une synthèse réduite par le foie de la plupart des facteurs de la coagulation (avec de faibles taux d'ARNm dans les hépatocytes), et d'une clairance majorée de ces protéines. Néanmoins, la génération de thrombine étudiée en présence de thrombo-moduline, récepteur endothélial de la thrombine qui active la protéine C, est comparable chez le nouveau-né sain et l'adulte [19], confirmant l'existence à cet âge de la vie d'une balance hémostatique bien équilibrée.

## **2.1. Facteurs vitamine K-dépendants :**

Entre la 20<sup>ème</sup> et la 30<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, les taux de facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX et X, sont stables, compris entre 10 % pour le facteur IX et 30 % pour le facteur VII [20]. Ces taux augmentent ensuite au cours des dix

dernières semaines de la vie intra-utérine, avec à la naissance des valeurs de 30 à 50 % [16], qui ne seront identiques à celles de l'adulte qu'après 6 mois de vie [18]. Deux causes peuvent expliquer ces faibles taux, le déficit en vitamine K et l'immaturation hépatique.

La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase hépatocytaire qui assure la gamma-carboxylation des facteurs II, VII, IX, X, et des protéines C et S. Ainsi, sont mis en place les résidus d'acide  $\alpha$ -carboxyglutamique (GLA) indispensables à l'accrochage de ces protéines en présence de calcium aux phospholipides anioniques, ce processus étant nécessaire à une cinétique enzymatique et à une coagulation normale.

A la naissance, l'enfant présente donc un taux sérique de vitamine K1 très bas avec de faibles réserves. Cependant, chez le nouveau-né sain, l'activité et le taux antigénique des protéines vitamine K-dépendantes sont très comparables et aucune molécule non  $\gamma$ -carboxylée de facteur II n'est détectée. La vitamine K est, chez le nouveau-né sain tout comme chez le fœtus, suffisamment abondante au sein des microsomes hépatiques pour permettre la synthèse de protéines physiologiquement actives, même si elles sont produites en quantités plus faibles.

## **2.2. Autres facteurs**

### *2.2.1. Facteurs du système contact*

Les concentrations des quatre protéines du système contact sont basses et évoluent peu entre la 19<sup>e</sup> (15 %), et la 38<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (20-25 %), avec à la naissance des valeurs d'environ 35 % pour la prékallicroïne, le kininogène de

haut poids moléculaire et le facteur XI et de 70 % pour le facteur XII. Ces faibles taux contribuent nettement à l'allongement du TCA chez le nouveau-né.

### 2.2.2. *Facteurs V et VIII*

Les facteurs V et VIII sont les cofacteurs enzymatiques des sérine-protéases Xa et IXa. Chez le fœtus, leur taux reste faible jusqu'à la 30<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (30 %), augmentant ensuite régulièrement pour atteindre à la naissance des valeurs proches de celles de l'adulte.

### 2.2.3. *Fibrinogène et facteur XIII*

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

L'existence d'un fibrinogène « foetal » est vraisemblable avec un trouble de la polymérisation lié à un excès relatif en acide sialique. De fait, il a été démontré qu'un variant du fibrinogène (Fib 420) était présent en plus grande quantité chez le nouveau-né [21] mais avec des conséquences fonctionnelles non identifiées.

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

#### 2.2.4. *Inhibiteurs de la coagulation*

Chez l'adulte sain, la thrombine est directement inhibée par l'antithrombine III, et plus accessoirement par le cofacteur II de l'héparine ou l'alpha-2 macroglobuline. Par ailleurs, la génération de thrombine est limitée surtout par le système protéine C/protéine S, qui protéolyse les facteurs Va et VIIIa, et plus accessoirement par le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), inhibiteur de la voie dépendante du facteur tissulaire.

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

L'antithrombine III et le cofacteur II de l'héparine augmentent régulièrement au cours de la vie fœtale pour atteindre à la naissance une valeur de 50 %, les taux de l'adulte n'étant atteints qu'à l'âge de 3 mois [17]. En revanche, l'alpha-2 macroglobuline est plus élevée au cours de la vie fœtale, avec même, à la naissance, des taux supérieurs à ceux de l'adulte. Ce taux augmente encore en période post-natale, avec à l'âge de six mois une valeur deux fois supérieure à celle de l'adulte, cette élévation persistant jusqu'à l'âge de 18 ans [18,22]. Pendant cette période de la vie, le rôle de l'alpha-2 macroglobuline pour inhiber la thrombine est donc probablement majeur, permettant ainsi, dès la période fœtale et néonatale, un niveau global d'inhibition équivalent à celui de l'adulte. De plus, chez le nouveau-né, des taux circulants élevés de dermatane sulfate assureraient une inhibition plus importante de la thrombine par le cofacteur II de l'héparine.

En revanche, les systèmes inhibant la génération de thrombine sont plus faiblement représentés pendant les périodes fœtale et néonatale. Les taux de la

protéine C et de son cofacteur, la protéine S, synthétisés par le foie en présence de vitamine K, sont très bas chez le fœtus, entre 10 et 16 % pour la protéine C et 16 et 20 % pour la protéine S.

A la naissance, ils atteignent des valeurs entre 30 et 40 %, évoluant peu pendant les six premiers mois de vie. Chez l'adulte, la protéine S circule librement dans le plasma (40 % de la protéine S totale), seule forme active comme cofacteur de la protéine C ou liée, et donc sous une forme inactive, à la C4b-BP (ou C4b *binding protein*, régulatrice du complément) (60 % de la protéine S totale). Chez le fœtus et le nouveau-né, la protéine S circule essentiellement sous forme libre et donc active, et cet équilibre différent de celui de l'adulte peut être expliqué par les faibles taux de la C4b-BP [23-24].

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

### **3. Fibrinolyse**

La fibrinolyse est un processus physiologique qui permet la dissolution du caillot de fibrine formé lors de la coagulation plasmatique. Pendant la vie fœtale, le système de la fibrinolyse est encore immature mais les taux des activateurs et des inhibiteurs sont stables et les variations les plus importantes ne surviennent qu'au moment de la naissance et en période post-natale [25].

Chez le nouveau-né, le temps de lyse des euglobulines est comparable à celui de l'adulte mais il peut être plus court transitoirement à la naissance avec une activation de la fibrinolyse lors de la délivrance. • cette période de la vie, le taux de plasminogène est d'environ 50 % avec des valeurs d'HRGP et de la lipoprotéine (a) toujours très faibles. Les taux des activateurs du plasminogène sont comparables à ceux de l'adulte mais les taux du PAI-1 et du PAI-2 restent toujours faibles. D'autres études montrent la présence de taux élevés de t-PA probablement libéré par les vaisseaux lors de l'accouchement [26] avec des taux variables de PAI-1 [22].

Les inhibiteurs de la plasmine ( $\alpha$ 2-antiplasmine,  $\alpha$ 2-macroglobuline et  $\alpha$ 1-antitrypsine) ont des taux proches de 40 % chez le fœtus et augmentent très significativement à la naissance avec, chez le nouveau-né, des taux d' $\alpha$ 2-macroglobuline supérieurs à ceux de l'adulte.

De plus, les taux de TAFI (*thrombin activable fibinolysis inhibitor*), carboxypeptidase diminuant les effets du t-PA sur le caillot de fibrine, sont plus élevés dans le sang du nouveau-né [27].

### **III. Epidémiologie :**

#### **1. Fréquence:**

Les troubles hémorragiques constituent une situation relativement fréquente en période néonatale. L'incidence diffère d'un pays à un autre [28], selon les protocoles de prévention adoptés, le niveau socioéconomique, le suivi de grossesse...etc.

Le risque de SHNN et notamment de la maladie hémorragique du nouveau-né est accru entre le 3<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour, et peut concerner plus de 1% des nouveau-nés surtout en l'absence de prophylaxie [29, 30]. En effet, avant la préconisation de l'administration de vitamine K à la naissance, la prévalence était de 0,25 à 1,5/100 naissances vivantes [31, 32, 33, 34]. Depuis, elle est passée à des valeurs comprises entre 0 et 4,4/1 000 naissances vivantes [13].

Par ailleurs, les études faites par Salem et al [1] en Tunisie et Faye et al.[5] au Sénégal ont rapporté respectivement un pourcentage de 2,17 % et 9,2% cas de SHNN par rapport au nombre total des hospitalisations. Dans notre étude on a noté une fréquence intermédiaire précisée à 5,05% des hospitalisations ce qui traduit une persistance d'un risque important malgré les mesures préventives adoptées.

Ces fréquences sont probablement sous estimées puisque certaines hémorragies sont parfois non diagnostiquées telles que les hémorragies intraventriculaires et/ou périventriculaire du nouveau-né prématuré et les hémorragies viscérales secondaires aux traumatismes obstétricaux entraînant le décès rapide du nouveau-né. Par ailleurs les nouveau-nés présentant des bosses sérosanguines et des céphalématome n'ont pas été pris en considération (n'ayant pas été hospitalisés)

## 2. Sexe:

Dans notre étude le sexe ratio était de 1.5, ce qui rejoint les données de Salem et al. [1] et A. Faye [5] qui ont respectivement, un sexe ratio de 1.4 et 1.9.

**Tableau XI:** Fréquence et sexe ratio selon les études

Série	Fréquence / hospitalisations	Sexe ratio
<b>Notre étude</b>	5.5	1.5
<b>Salem et al.</b>	2.17	1.4
<b>Faye et al.</b>	9.22	1.9

## IV. Diagnostic clinique:

Le diagnostic clinique du SHNN est facile, il est défini par la survenue d'un saignement extériorisé ou non.

### 1. Anamnèse

#### 1.1. Antécédents

L'hémophilie, la maladie de Willebrand ainsi que certains déficits en facteurs ont un caractère héréditaire, d'où la nécessité de les préciser à l'aide d'un interrogatoire minutieux cherchant une notion de consanguinité, un contexte familial hémorragique ou un antécédent familial.

On n'a pas noté de maladies générales familiales chez nos patients. On a retenu par ailleurs, deux cas d'antécédent de SHNN dans la fratrie soit 6% des cas avec un taux de consanguinité de 13%.

Dans L'étude de S.Jabnoun [3] 1% des cas avaient un antécédent de SHNN dans la fratrie. Concernant l'étude de B.-F.Faye [5], une pathologie hémorragique familiale a été notée dans 4% des cas.

## **1.2. Déroulement de la grossesse et accouchement**

Il s'agit d'un élément important dans notre démarche diagnostique, qui consiste à évaluer la qualité de suivi de la grossesse de façon à préciser l'existence ou non de prise médicamenteuse suspecte [35, 36, 37] (antiépileptique, antituberculeux, ATB..), de même que le déroulement des grossesses, à savoir le nombre d'enfants vivants et de décès néonataux.

Il est important aussi de chercher des maladies maternelles gravidiques telles une HTA gravidique ou une thrombopénie maternelle qui peut entraîner de façon inconstante une thrombopénie néonatale dont le mécanisme reste mal connu [38,39].

L'accouchement est lui aussi un événement qui peut influencer le statut hémostatique du nouveau-né, il est donc recommandé de préciser son déroulement et de ressortir quelques données importantes (RPM, Anamnèse infectieuse, souffrance néonatale, hémorragie de la délivrance...).

Dans notre série près de 60% des mères ont bénéficié d'un suivi de grossesse et on a pu retenir un cas de tuberculose maternelle (sous traitement à base de rifampicine et isoniazide) et un cas d'HTA gravidique. Par ailleurs, 90% des accouchements étaient par voie basse avec utilisation de ventouse dans 2 cas sans conséquences traumatiques notables, on a cependant noté également un cas de RPM et deux cas ayant une anamnèse infectieuse positive et qui ont évolué vers une CIVD chez les nouveau-nés par la suite.

Nos résultats, sans être concluants, se rapprochent de ceux exposés dans d'autres publications. En effet, les études de S. Jabnoun [3] et de B.F.Faye [5] ont retenu l'HTA gravidique comme l'une des pathologies maternelles les plus fréquemment associées aux troubles hémorragiques du nouveau-né et ont souligné l'association fréquente avec une IMF.

### **1.3. Prématurité**

Dans notre étude, 3 patients avaient une prématurité, soit 10 % des cas. Il s'agit d'un taux relativement bas par rapport à d'autres études de S.jabnoun (53%), N.Salem (35%) et Faye (27%) [1, 3, 5].

La prématurité constitue un élément favorisant et/ou aggravant du SHNN du fait de l'immaturité des fonctions de l'hémostase ainsi que l'éventuelle instabilité hémodynamique [40, 41]. En effet, l'incidence de la thrombopénie est trois à cinq fois plus importante chez les prématurés [42, 43] avec une association fréquente avec le risque de RGO prédisposant aux œsophagites. Cette association a été retrouvée chez nos patients avec, un cas de MHNN, un cas d'œsophagite et un cas de TNN.

### **1.4. Poids à la naissance**

L'hypotrophie semble être un facteur de risque majeur du SHNN et notamment de la TNN [44].

Les mécanismes sont multiples (périphériques, centraux et mixtes) et souvent intriqués. L'hypothèse d'une déviation de l'hématopoïèse au profit de la lignée rouge et aux dépens des deux autres lignées, expliquerait la polyglobulie, la

leuconéutropénie et la thrombopénie observées chez le nouveau-né hypotrophe [45].

Notre étude a retenu en effet 3 cas (10%), l'un de ces patients avait une TNN. Dans ce sens, l'étude menée en 2012 par A.oulmaati [44] à Fès sur les thrombopénies néonatales, a noté des fréquences élevées d'hypotrophie chez leurs malades (30%).

### **1.5. Type d'allaitement**

L'avantage de l'allaitement maternel exclusif n'est plus contesté, il permet un développement optimal du nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois et le protège des infections gastro-intestinales et, dans une moindre mesure, des infections ORL et respiratoires. Cet effet protecteur dépend de sa durée et de son exclusivité. [46] Néanmoins il faut noter que dans ce cas il présente la seule source de vitamine K pour le nourrisson avant diversification, [47] tout en sachant que la teneur du lait de la mère en vitamine K est influencée par les apports alimentaires [48], qui sont souvent insuffisants, d'où la nécessité de supplémentation en vit K.

De ce fait, l'allaitement maternel exclusif demeure pour certains un facteur prédisposant à la MHNN surtout en absence de supplémentation en vit k [49] mais ceci ne doit pas affecter la promotion de ce type d'allaitement dans les pays en voie de développement [50].

Dans notre étude tous nos bébés étaient nourris exclusivement au sein, la MHNN a été observée dans une majorité des cas (24 cas).

## **1.6. Délai d'apparition:**

Le risque de SHNN et notamment de maladie hémorragique du nouveau-né est accru entre le 3<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour. L'âge moyen chez nos malades était de 5 jours, ce qui est comparable aux études de Tunis [1] et Dakar. [5]

## **2. Manifestations cliniques**

Comme son nom l'indique, un SHNN se manifeste par un saignement qu'il soit externe ou interne, extériorisé ou non.

L'examen clinique du nouveau-né doit chercher en premier un état de choc, des bulles hémorragiques, des hémorragies viscérales digestives urinaires et surtout cérébro-méningées, par ailleurs on doit souligner la localisation, l'aspect, l'importance des lésions ainsi que l'état du foie et de la rate.

La prévalence élevée de la MHNN et de la CIVD explique la prédominance des hémorragies respiratoires et digestives, ces pathologies se révélant souvent par des hémorragies viscérales [51, 52, 53].

L'aspect clinique du syndrome hémorragique peut constituer un élément d'orientation diagnostique. En effet, un purpura oriente vers une anomalie de l'hémostase primaire alors qu'un hématome nous pousse à chercher une anomalie de coagulation, à savoir une prise d'anticoagulants chez la maman ou bien une pathologie constitutionnelle notamment une hémophilie.

Parallèlement aux saignements, le nouveau-né peut présenter une multitude de signes associés qui ont une valeur orientatrice du point de vue étiologique.

Dans notre étude les manifestations cliniques étaient dominées par les saignements extériorisés, avec au premier plan les saignements digestifs (hématémèse). Ces hémorragies étaient associées à une détresse respiratoire (3cas), une fièvre (3 cas), un refus de tétée (3cas), et des pleurs incessants (2cas).

Pour S. Jabnoun [3] les manifestations hémorragiques les plus fréquentes étaient l'hémorragie digestive (55%) et pulmonaires (40%), avec souvent une détresse respiratoire et de la fièvre comme signes associés.

Il en est de même pour N.F.Faye [5] chez lequel les localisations viscérales et en particulier respiratoires (34%), et digestives (32%) étaient prédominantes en association avec une détresse respiratoire dans 49% des cas, une hypothermie dans 51% des cas, avec un état de choc (29%).

## **V. Bilan paraclinique**

L'interprétation devra se faire en fonction des normes spécifiques aux nouveau-nés [54].

L'exploration du nouveau-né qui saigne nécessite, outre un examen clinique soigneux et un interrogatoire à la recherche d'une histoire familiale, des analyses biologiques initiales qui incluent un hémogramme complet (avec une numération plaquettaire), un temps de Quick (improprement dénommé TP), un temps céphaline activée (TCA), et un dosage du fibrinogène plasmatique [8].

Par ailleurs certains auteurs préfèrent réaliser le dosage de tous les facteurs sans passer par les tests globaux [8].

Les difficultés de ponction ou les conditions de prélèvements peuvent, dans certains cas, compromettre la validité des résultats. Le prélèvement d'un volume de sang suffisant chez un nouveau-né est désormais un challenge pour le personnel médical [6]. En effet, les avancées technologiques ont permis de réduire le volume de ces prélèvements, mais l'obtention d'un prélèvement veineux direct, répondant aux bonnes conditions pré-analytiques pour l'étude de l'hémostase reste un problème en pédiatrie [55].

L'agglutination des plaquettes par l'EDTA peut entraîner une fausse thrombopénie; le remplissage insuffisant du tube citraté peut induire un allongement par artéfact des temps de coagulation. De plus, un prélèvement effectué sur un cathéter avec de l'héparine prolongera le TCA, et parfois le temps de Quick [29].

Dans la mesure où ces problèmes sont écartés, l'interprétation des résultats, selon les normes propres à cet âge de la vie, orientera vers une thrombopénie ou une anomalie de la coagulation, le plus souvent acquise, parfois constitutionnelle. Par ailleurs, il est préférable que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence, ce qui pose une question éthique puisqu'il faudra faire des prélèvements sur des enfants sains. En conséquence, les chercheurs ont considéré les résultats publiés par Andrew [56] et Monagle [57] comme les plus fiables concernant les valeurs de référence.

En plus du bilan biologique, une échographie abdominale ainsi qu'une ETF doivent être demandés [58, 59]

Dans notre étude un bilan initial minimal a été proposé :

- NFS
- TP
- TCA
- Echographie abdominale.
- ETF
- avec demande de taux de fibrinogène chez 2 patients.

### **1. La numération formule sanguine**

Qu'il s'agit de bilan étiologique ou de retentissement, la NFS occupe une place importante dans la conduite diagnostique des SHNN. Elle peut mettre en évidence une anémie, une thrombopénie ainsi qu'une hyperleucocytose nous orientant vers une infection.

En effet notre étude rapporte un taux moyen d'hémoglobine à 14g/dl avec une anémie par carence martiale dans 30% des cas, une thrombopénie dans 13% des cas, et une hyperleucocytose dans 10% des cas.

Salem et al. [1] et Faye [5] ont rapporté respectivement des prévalences d'anémie de 40% et de 66%. La fréquence de la thrombopénie chez Salem [1] et al était de 50% tandis que chez Faye et al. [5] elle était estimée 30%.

### **2. Bilan d'hémostase :**

Deux examens étaient systématiques dans notre étude : le TP et le TCA. Les résultats de ces examens sont influencés par les étiologies.

Chez Salem et al le TP était bas dans 58% des cas avec un fibrinogène diminué chez 33% des nouveaux nés. Il en est de même chez Faye et al qui ont rapporté un TP bas dans 46% des cas, et une diminution de fibrinogène dans 21% des cas.

Dans notre étude, on a retenu un TP bas et un TCA allongé chez 83% des cas. Le taux de fibrinogène n'a été cherché que chez 2 cas et s'est avéré diminué. Le dosage des facteurs de coagulation n'a pas été réalisé faute de moyens.

### **3. Echographie abdominale**

Elle permet de mettre en évidence des hémorragies intra-abdominales (sous capsulaire splénique, hépatique ou surrénalien [58] qui surviennent surtout dans les formes précoces [60,61] et qui engagent le pronostic du nouveau-né avec 10% de décès et 20% de séquelles neurologiques [62]. Dans notre étude aucune anomalie n'a été détectée.

### **4. Echographie transfontanellaire**

Elle sert à éliminer une localisation secondaire qu'elle soit ventriculaire, méningée ou intracérébrale. En effet, la localisation intracrânienne est la plus grave [63, 64] souvent fatale, les séquelles neurologiques chez les survivants pouvant atteindre jusqu'à 40% des cas [4].

Cette localisation reste rare chez le nouveau-né à terme [65, 66, 67,68] Ce qui peut expliquer l'absence de cette entité dans notre série. Salem et al ainsi que Faye et al ont souligné respectivement une prévalence de 1% et 5%.

## **VI. ETIOLOGIES :**

### **1. Maladie hémorragique du nouveau-né**

Au Xème siècle Abu Al-Qasim Al Zahraoui fut le premier à avoir donné une description d'une maladie de coagulation tout en soulignant le caractère héréditaire de l'hémophilie. [69]

Il a fallu attendre neuf siècles après pour que Charles Townsend évoque une nouvelle maladie "MHNN" en 1894, la différenciant ainsi de l'hémophilie déjà connue à l'époque comme étant la principale étiologie en dehors des traumatismes se basant dans sa définition sur des critères cliniques (absence d'antécédents hémorragiques familiaux, survenue précoce et évolution limitée dans le temps) [70]. Cette découverte a suscité l'intérêt de plusieurs chercheurs qui s'intéressaient durant les années 1930 à chercher une association entre déficit en vitamine k et saignements du nouveau-né.

Plus tard en 1950, Dam et Doisy ont obtenu le prix Nobel pour des travaux sur la vitamine K permettant ainsi de l'isoler et de prouver son efficacité en matière de prévention de cette maladie [71].

Dans ce sens, aux états unis, le comité pédiatrique de la "société internationale de thrombose et d'hémostase" a recommandé en 1999 de changer le nom de "maladie hémorragique du nouveau-né" qui reste peu descriptif et de préciser que c'est une "hémorragie par carence en vitamine k"[60] élargissant ainsi l'âge d'inclusion de cette pathologie (jusqu'à six mois) [72,73]. Cette dénomination adoptée depuis plusieurs années par les anglo saxons est d'usage de plus en plus large dans la littérature francophone [47].

## **1.1. Définition et Fréquence:**

On a donc retenu comme définition que c'est un saignement dû à un déficit en vitamine k qui affecte l'activité des facteurs de coagulations (II, VII, IX et X) et dont l'évolution reste favorable après administration de vitamine k au nouveau-né.

Un cas sur 100 présenterait un déficit en vitamine k à la naissance [74,75] Ce déficit représente désormais la cause la plus fréquente de syndrome hémorragique du nouveau-né [76].

Dans notre étude la MHNN représentait 80% des étiologies. Il s'agit d'un taux significativement élevé par rapport à celui retrouvé en Tunisie (28%) [1] et au Sénégal (22%) [5].

## **1.2. Formes cliniques**

On peut distinguer 3 formes selon le délai d'apparition [77]

### *1.2.1. Forme précoce:*

Elle survient durant les 24 premières heures, elle est généralement rare dans les pays développés [78], contrairement à la population africaine [79].

Généralement, cette forme n'est pas affectée par l'administration ou non de vit k à la naissance [80]. En revanche, elle est rencontrée presque exclusivement chez les nouveaux nés de mère ayant pris, au cours de la grossesse, des médicaments suspects d'affecter le métabolisme de la vitamine k et qui incluent des anticonvulsivants, des antituberculeux, des antibiotiques ainsi que des antagonistes de la vitamine k et qui peuvent induire des formes sévères d'hémorragie [81, 82].

Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes sont représentées par de simples saignements digestifs et des épistaxis .Cependant, des localisations intra-thoraciques et intracrâniennes ont été également rapportées dans la littérature [80]. Quand la prise médicamenteuse maternelle n'est pas associée à une supplémentation en vitamine k, l'incidence peut atteindre jusqu'à 12% [83, 84].

Cette forme a été retrouvée chez 23% de nos cas. Un seul cas a été expliqué par une prise d'antituberculeux chez la mère au cours de la grossesse. La même fréquence a été retrouvée chez Faye et al alors que chez Salem et al, plus que la moitié des cas ont manifesté leur hémorragie dans les premières 24h de leur vie. En revanche, ce dernier n'a trouvé qu'un seul cas avec un antécédent maternel de prise médicamenteuse suspecte au cours de la grossesse. Ceci peut s'expliquer par une cause génétique ou bien même un déficit nutritionnel qui pourraient intervenir dans la genèse de cette forme en dehors des causes déjà connues. [85]

### *1.2.2. Forme classique:*

Elle survient pendant la première semaine de vie (J2-J7), avec un intervalle libre de 24h, elle est due essentiellement au transfert placentaire faible de la vit K, à la concentration faible en vit k dans le lait maternel ainsi qu'au manque de flore intestinale chez le nouveau-né, ce qui explique sa grande fréquence chez les nouveaux nés nourris au sein ou n'ayant pas reçu leur dose préventive. [86,87] .

C'est la forme la plus fréquente [78,88], 77% de nos cas étaient touchés malgré une prophylaxie reçue par voie IM. La fréquence de cette forme a dépassé la moitié chez Faye [5] et Balaka [49] également qui ont rapporté respectivement des taux de 55% et 56%.

Chez Salem et al [1], cette forme n'a été retrouvée que chez 32% de leurs patients. Plus de la moitié d'entre eux avait déjà reçu une dose préventive en IM à la naissance, les auteurs ont donc justifié ce résultat par une insuffisance probable de la dose prophylactique donnée.

### 1.2.3. *Forme tardive*

Son délai d'apparition se situe au-delà de 7 jours. Elle survient presque toujours chez les nouveau-nés allaités exclusivement au sein [89, 90] et touche principalement les nouveaux nés n'ayant pas reçu de vit k à la naissance ou bien ceux ayant reçu la forme orale.

D'autres anomalies ont été identifiées dans la littérature comme facteurs favorisant la survenue de saignement en dépit de la prise orale [91], on en cite l'atrésie des voies biliaires, l'hépatite, la maladie cœliaque le déficit en alpha 1 antitrypsine [92, 93].

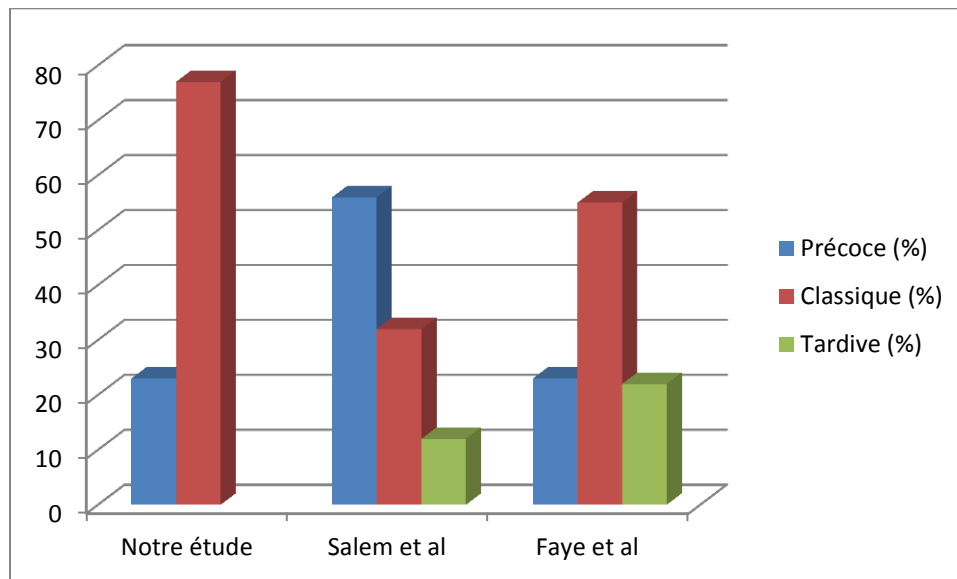
Cette forme peut se manifester par des hémorragies minimales à savoir des épistaxis, des saignements ombilicaux, mais qui sont considérés, selon plusieurs auteurs, comme un signal d'alarme pour la survenue d'une hémorragie intracrânienne [94, 95, 96]

Chez Salem et al cette maladie hémorragique s'est manifestée tardivement chez 12% des cas, le pourcentage retrouvé chez Balaka et al était de 8% tandis que chez Faye et al [5] le pourcentage se limitait à 2%.

Dans notre série on n'a pu relever aucune forme tardive malgré la grande incidence de l'hémorragie par déficit en VK, chose qui peut être expliquée par le taux très important de mortalité qui touche cette forme; les nouveaux nés pouvant décéder bien avant leur admission.

**Tableau XII:** Fréquence des différentes formes selon les études

Série	Précoce (%)	Classique (%)	Tardive (%)
Notre étude	23	77	--
Salem et al	56	32	12
Faye et al	23	55	22



### **A retenir !!**

La présence de saignements minimes justifie un traitement précoce par VK. En effet, plus de 50% des cas présentant des saignements au-delà de la première semaine ont une localisation intracrânienne, et plus de 69% ont un caractère multifocal [97]. Par ailleurs la mortalité peut atteindre dans ce cas un taux de 50%.

## **Important !!!**

Pour certains auteurs, La MHNN constituait un indicateur précoce d'une maladie sous-jacente [97] surtout quand elle est tardive et survenant chez un nouveau-né qui a reçu sa prophylaxie à la naissance. [91,98]

**Tableau XIII** : Classification du déficit en Vitamine K chez les nouveaux - né [99]

MHNN	Durée de manifestation	Sites d'Hémorragie communs	Facteurs Etiologiques
<b>Précoce</b>	Les premières 24 heures	Sous-périostée du cuir chevelu ou la peau, intracrânienne, intrathoracique, intra-abdominale	Médicaments maternels (par exemple la warfarine, les anticonvulsivants)
<b>Classique</b>	La première semaine	Gastro-intestinal, ombilical, de la peau, du nez, la circoncision	Principalement idiopathique, l'allaitement maternel (faibles apports du lait)
<b>Tardif</b>	Après 8 jours (3 à 8 semaines)	Intracrânienne, de la peau, gastro-intestinales	Idiopathique ou secondaire, l'allaitement, la cholestase non diagnostiquée souvent présents. Cas secondaires de malabsorption due à la maladie sous-jacente (par exemple atresie biliaire, a-1-antitrypsine carence, la fibrose kystique) ou à une diarrhée chronique. L'antibiothérapie parfois impliquée

### **1.3. Diagnostic**

Mis à part les signes cliniques, le profil biologique de la maladie hémorragique par carence en vitamine k est marqué par l'association d'un TCA allongé et d'un TP bas, réversible 30 à 120 min après l'administration de VK, avec un taux de plaquettes normal. L'activité des facteurs II VII X et XI est diminuée.

L'intérêt de la recherche de la PIVKA (proteins induced in vitamin K absence) réside dans le fait qu'elle reste détectable même après normalisation du TP suite à l'administration de VK.

Le dosage du fibrinogène et des PDF permettrait d'éliminer une éventuelle CIVD. Bien que rare, un déficit isolé en facteur VII peut être éliminé vu l'irréversibilité malgré le traitement par VK.

Ainsi l'ISTH a établi cinq critères principaux pour faire le diagnostic [60] :

- TP bas
- Taux normal de fibrinogène
- Taux normal de plaquettes
- Normalisation rapide du TP après administration de VK
- Présence de PIVKA

**TABLEAU XIV:** Critères diagnostiques de la maladie hémorragique par déficit en vitamine K [100]

Critère majeur	+1 des critères suivants
Taux de prothrombine $\geq 4$ fois la valeur du témoin	-Taux de plaquettes normal, -Fibrinogène normal et absence de PDF; - Normalisation du TP après administration de VK; - (PIVKA) augmentées

En revanche, dans les pays en voie de développement ces critères pourraient être difficiles à adopter puisque des données comme la PIVKA et le fibrinogène n'y sont pas toujours disponibles ce qui fait de la diminution du taux de TP ainsi que sa normalisation rapide après administration de VK les deux critères principaux et suffisants pour étiqueter une hémorragie par carence en vitamine K.

## **1.4. Traitement**

### *1.4.1. Traitement Curatif*

La démarche diagnostique ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique, la priorité étant de corriger le déficit [80], puis de gérer les complications qui dépendent à la fois de la localisation et de la sévérité du saignement. En effet, pour une hémorragie intracrânienne compliquée, la gestion inclut le monitoring des patients au cas par cas proposant ainsi des traitements supplémentaires pour les patients présentant des saignements sévères et référant les patients qui nécessitent une prise en charge spéciale aux unités de soins intensifs.

Après correction de la coagulopathie sous-jacente, et dans les cas d'hémorragie intracérébrale, une évaluation neurologique est nécessaire pour apprécier le risque de survenue de convulsion, ainsi qu'une évaluation neurochirurgicale pour une éventuelle décompression chirurgicale et d'évacuation des caillots.

#### **1.4.1.1. Vitamine K**

Dès que le pédiatre s'oriente vers une MHNN, la priorité est de corriger le déficit à la fois pour arrêter l'hémorragie mais aussi pour minimiser ses complications. Pour cela, une injection d'une dose de 250 à 300 µg/kg soit une moyenne de 1 à 3mg de VK est jugée suffisante jusqu'à l'âge de 6 mois en dehors de complications, et ce par voie intraveineuse lente, la voie intramusculaire exposant le patient au risque d'hématome [101, 102, 103]. Cette dose est bien plus faible par rapport à celle reçue par nos patients. Toutefois, la voie sous-cutanée peut être proposée si la prise d'une voie veineuse s'avère difficile [60, 99].

En 2007, Sutor et Kunzer [104] se sont intéressés à l'étude de l'efficacité et du délai d'action de ce traitement sur une série de 4 nourrissons souffrant de maladie hémorragique par carence en VK avec un TP inférieur à 4% de la normale. Leurs résultats affirmaient une diminution considérable des saignements à partir de la 20<sup>ème</sup> minute après l'initiation du traitement, une restauration du TP à presque 50% dans un délai d'une heure et une augmentation du taux des facteurs de coagulation VK dépendants pour atteindre la valeur normale minimale vers la 2<sup>ème</sup> heure [105].

La rapidité de cette réponse peut être expliquée par le fait que le déficit induit, parallèlement à la production de la PIVKA II, la synthèse immédiate au niveau du foie d'autres substrats utilisés par les enzymes VK dépendants dans le but de produire les facteurs II VII IX et X dans de brefs délais [106, 107, 108]. Les mêmes résultats ont été démontrés par Clark et Shearer au cours de la même année [101].

#### 1.4.1.2. Autres traitements:

##### 1.4.1.2.1. Transfusion:

Pour un épisode de saignement sévère, le pédiatre peut avoir recours à la transfusion de produits sanguins à savoir du plasma frais congelé ou bien des concentrés de complexes prothrombiniques [109]:

-Plasma frais congelé : Le PFC est un produit sanguin labile contenant tous les facteurs de coagulation dans leur concentration normale permettant ainsi de corriger le TP [110].L'indication de ce traitement se pose surtout dans le cas des hémorragies sévères à raison de 10 à 15ml/kg. Il requiert généralement un cross match avant utilisation [109, 110].

-Concentré de complexes prothrombiniques (CCP) [111] : Pour les cas présentant des saignements potentiellement graves, un CCP contenant les quatre facteurs VK dépendants constitue une meilleure option puisqu'il offre une amélioration plus rapide, la dose suggérée étant de 50 unités/kg [109].

#### 1.4.1.2.2. Facteur VII activé recombinant (rVIIa):

Ce nouveau facteur a suscité beaucoup d'intérêt, deux études [81, 105] ont souligné son utilité au cours de la prise en charge de l'hémorragie intra crânienne chez deux nouveau-nés. En effet, l'introduction de ce traitement a permis chez le premier cas de faire une craniotomie et chez le deuxième de placer un cathéter de ventriculostomie dans de bonnes conditions d'hémostase et ce dans un délai de moins de 30 min par rapport à l'initiation du traitement.

#### 1.4.2. *Traitement préventif:*

Devant le taux non négligeable de la mortalité surtout pour les formes tardives ainsi que les séquelles retrouvées chez les survivants, et après l'identification du lien étroit entre la VK et les hémorragies chez le nouveau-né, l'intérêt d'une prophylaxie n'est plus à contester [50]. Néanmoins, la voie d'administration reste un sujet à controverses.

L'AAP a recommandé depuis 1961 une administration de VK en dose unique par voie IM ou une prophylaxie répartie en 3 doses pour la prise orale, la molécule utilisée étant la Ménadione [81].

De nombreuses études avaient comme but d'étudier l'innocuité de ce traitement. En 1990, une étude anglaise a souligné une association suspecte entre l'injection

IM du VK chez le nouveau-né et le cancer, plus particulièrement la leucémie [112]. Deux ans plus tard, le même auteur a mené une autre étude, démontrant l'absence de ce risque quant à la prise orale de la VK [113]. La prise orale fut ainsi recommandée à l'époque [91].

Dans ce sens, des pédiatres de différents pays dotés d'un programme de surveillance de la MHNN ont réalisé une évaluation conjointe de l'efficacité des schémas prophylactiques oraux adoptés par leurs pays dans la réduction de l'incidence de la forme tardive de la MHNN.

**Tableau XV :** Prévalence de la forme tardive de la maladie hémorragique par déficit en vitamine K selon le schéma prophylactique adopté. [52]

Pays	Schéma de prophylaxie	Période	Prévalence
Pays-bas	1 mg à la naissance; 25 µg/j pour 13 semaines	10/92 to 12/94	0 (0–0.7)
Pays-bas	1 mg à la naissance; 25 µg/ pour 13 semaines	01/05 to 12/05	3.2 (1.2–6.9)
Allemagne	3 * 1 mg (jours 1, 4–10 et 28–42)	04/93 to 12/94	1.3 (0.8–2.0)
Allemagne	3 * 2 mg (jours 1, 4–10 et 28–42)	01/95 to 12/98	0.4 (0.2–0.7)
Allemagne	3 * 2 mg (jours 1, 4–10 et 28–42)	01/97 to 12/00	0.8 (0.4–1.4)
Allemagne	3 * 2 mg (jours 1, 4–10 et 28–42)	01/97 to 12/00	0.44 (0.2–0.9)
Australie	3 * 1 mg (jours 1, 3–5 et 21–28)	01/93 to 03/94	1.5 (0.5–3.6)
Danemark	1 mg (une fois à la naissance)	04/90 to 11/92	4.5 (1.6–10.3)
Danemark	2 mg à la naissance; 1 mg;sem sur 3 mois	11/92 to 06/00	0 (0–0.9)
Suisse	2 * 2 mg (jours 1 et 4)	01/95 to 12/95	1.2 (0–6.5)

En Allemagne, les praticiens adoptaient une dose de 1mg répétée 3 fois de façon hebdomadaire, cette dose leur a permis de diminuer l'incidence de la MHNN mais cette diminution est restée insuffisante par rapport à la voie intramusculaire. Ce qui a motivé le passage à un autre protocole basé sur une triple dose hebdomadaire de 2mg, qui a amélioré les résultats avec une réduction significative mais la protection complète n'a toujours pas été atteinte [117, 118].

En Suisse, ils ont adopté une double dose de 2mg qui n'a pas réussi à prévenir tous les cas MHNN [116, 117].

Au Royaume uni, les auteurs ont affirmé une diminution significative de l'incidence expliquée par la mise en place d'une prophylaxie mais aussi par l'augmentation de la proportion donnée par voie IM [119].

Aux pays bas, les pédiatres indiquaient une dose de 1mg à la naissance suivie d'une dose quotidienne de 25µg pendant 3 mois [116]. Une étude faite dans une période allant de 1992 à 1995 n'a rapporté aucun cas. Cependant, des études réalisées ultérieurement en 2005 ont objectivé 6 cas de MHNN tardive dont 1 décès, les cinq survivants ont été diagnostiqués comme porteur d'une atrésie biliaire [114].

Au Danemark, la dose proposée au début était une prise unique de 1mg, ce qui a donné comme résultat une incidence similaire à celle retrouvée dans le reste de l'Europe sans prophylaxie [117,118].les auteurs sont donc passés à une dose de 2mg à la naissance puis à une prise hebdomadaire de 1mg jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois. Ce dernier schéma a été le seul dans la littérature donnant des résultats similaires à ceux atteints avec une injection intramusculaire [118,120] sauf qu'au cours de l'an 2000 la konakion cromophor a été retirée du marché et une autre forme a vu le jour c'est la konakion MM ce qui a poussé les pédiatres à reprendre la voie IM.

En se basant sur les résultats obtenus par l'étude néerlandaise et danoise, Van Hasselt a proposé de profiter de leurs registres nationaux respectifs concernant les nouveau nés atteints d'une atrésie des voies biliaires durant la période (1992 –

2004) [97] afin de chercher l'incidence de la forme tardive parmi les cas présentant une atrésie des voies biliaires.

En effet, dans la série hollandaise, bénéficiant du schéma de prophylaxie suscitée, sur 30 nouveaux nés allaités exclusivement au sein et souffrant d'une atrésie des voies biliaires, 25 cas ont présenté une forme tardive. Alors que du côté danois, avec le schéma adopté par voie orale, 1 cas sur 13 nouveau nés souffrant d'une atrésie des voies biliaires a été identifié et après passage à la voie IM l'incidence était d'un cas sur 10 présentant une atrésie.

Cette étude a donc fourni des preuves irréfutables que le schéma néerlandais par voie orale ne protégeait pas les nouveau nés atteints d'atrésie des voies biliaires puisque cette cholestase même quand elle est latente peut provoquer une malabsorption de VK. En revanche le seul schéma qui a fait preuve d'efficacité chez cette population est le schéma danois donnant une efficacité proche de celle assurée par la voie intramusculaire.

**Tableau XVI :** Prévalence de la forme tardive de la maladie hémorragique par déficit en vitamine K selon le schéma prophylactique adopté. [52]

Schéma de prophylaxie	Pays	Période d'observation	Prévalence pour 105 enfants (IC 95 %)
1 mg IM [4]	Iles Britanniques; Allemagne ; Suisse	1988–1990; 1988–1989 ; 1986–1988	0 (0–0,4) ; 0,3 (0–1,3) ; 0 (0–5,6)
1 mg per os à la naissance puis 25 mg/jour pendant 13 semaines [2]	Pays-Bas	01/2005–12/2005	3,2 (1,2–6,9)
2 mg per os à j1, j4–j10 et j28–j42 [14]	Allemagne	01/1995–12/1998	0,7 (0,6–1,5)
1 mg per os à j1, j3–j5 et j21–j28 [4]	Australie	01/1993–03/1994	2,5 (1,1–4,8)
2 mg à la naissance per os puis 1 mg/semaine pendant 3 mois [15]	Danemark	11/1992–06/2000	0 (0–0,9)
2 mg per os à j1 et j4 [16]	Suisse	01/1995–12/1995	4,7 (1,3–11,9)

Les auteurs qui préconisent la voie orale tendent à déterminer ses avantages, notamment son coût faible, son caractère non invasif [80] et non carcinogène contrairement à l'injection intramusculaire [113]. Par ailleurs, les auteurs qui encouragent la voie IM soulignent les problèmes d'observance thérapeutique du fait des doses répétés [80] sans oublier son efficacité moindre avec ou sans pathologies associées. Quant au risque carcinogène, des études ultérieures n'ont trouvé aucune corrélation avec cette voie de prophylaxie d'autant plus que la molécule remise en question a été remplacée par la Konakion contenant des émulsifiants naturels [81,101, 121, 122].

La prévention de la MHNN se fait efficacement par voie IM quelles que soient les circonstances ce qui la rend privilégiée en attendant des études prospectives concluantes proposant un protocole de prophylaxie par voie orale assurant une protection similaire à celle de la voie intramusculaire. [47,86].

**Remarque:**

Dans notre étude malgré la prévention reçue par IM chez la majorité de nos patients, ceux-ci ont développé une hémorragie par déficit en VK. Ceci pourrait être expliqué par :

- Omission de cette prophylaxie
- l'insuffisance de la dose donnée;
- passage à la voie orale à défaut de seringues;
- Non-respect des conditions de conservation
- Non-respect des conditions d'utilisation sous citées
- Prise médicamenteuse maternelle non documentée
- Régime de la femme allaitante pauvre en VK

*1.4.3. Autres moyens préventifs:*

- Dans le cas de prophylaxie par voie orale il faut insister auprès des parents sur l'importance de l'observance du traitement à domicile, il convient même de les avertir du risque de formes tardives.
- Chez les femmes enceintes prenant une médication susceptible de provoquer une carence en VK chez le nouveau-né, une supplémentation en VK avec

une dose de 10mg/jr durant le dernier mois de grossesse s'avère nécessaire [123, 124].

- Prescrire chez les femmes enceintes des anticonvulsivants à risque moindre de provoquer un déficit en VK [99].
- Du moment que la teneur en vitamine K du lait de la mère est influencée par l'alimentation maternelle. Des études ont montré qu'un apport maternel médicamenteux permettait d'obtenir des paramètres biologiques chez le nourrisson allaité comparables à ceux d'un bébé nourri avec une préparation industrielle enrichie (en donnant à la mère 5 mg de vitamine K per os sous forme de phylloquinone par jour pendant 12 semaines) [48]. Les besoins de base quotidiens d'un adulte en vitamine K sont peu connus, encore moins ceux de la femme allaitante. On connaît les aliments les plus riches en vitamine K :
  - Plus de 100 mg/100 g d'aliment dans le chou vert, le brocoli, les feuilles de navets et les choux de Bruxelles ;
  - Entre 100 et 50 mg de vitamine K/100g d'aliments dans les viandes et les produits laitiers ;
  - Moins de 10 mg/100 g dans les céréales et les fruits.

Une piste pourrait être de mener des études contrôlées concernant les besoins alimentaires des femmes allaitantes pour couvrir les besoins en vitamine K de leur nourrisson allaité exclusivement [47].

## **Recommandation de l'utilisation de la vitamine K « Konakion » : [125]**

### Conservation:

- A température ambiante (entre 15 et 25°C)
- A l'abri de la lumière
- Hors de portée et de la vue des enfants
- Le contenu des ampoules doit être limpide.

### Utilisation :

- Vérifier la date de péremption : ne plus utiliser le Konakion après la date de péremption figurant sur l'emballage et sur l'étiquette de l'ampoule après la mention « EXP ». La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué.
- Avant d'utiliser les ampoules, il convient de s'assurer que leur contenu est limpide. Un stockage non conforme aux instructions peut donner lieu à une turbidité ou à une séparation de phases. Dans de tels cas, les ampoules ne doivent plus être utilisées
- Le contenu des ampoules ne doit être ni dilué ni mélangé à d'autres médicaments parentéraux, mais peut être injecté dans la partie inférieure d'un dispositif pour perfusion.
- Mode d'utilisation : Konakion paediatric : 2 mg/0,2 ml solution injectable et buvable :
  - ✓ **Par voie orale** : utiliser les pipettes se trouvant dans l'emballage;
    - Casser l'ampoule, y introduire une pipette perpendiculairement;
    - Tirer le piston à fond pour aspirer la solution (= 2 mg de vitamine K1);
    - Vider le contenu de la pipette directement dans la bouche du nouveau-né.
  - ✓ **Par voie injectable** : site d'injection : face antérieure de la cuisse

## **2. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)**

Les CIVD sont fréquentes chez le nouveau-né malade, et comme chez l'adulte, elles sont souvent associées à des conditions ou pathologies sous-jacentes graves : souffrance fœtale aiguë avec anoxie, acidose, syndrome de détresse respiratoire aiguë, infections sévères, entérocolite nécrosante, inhalation de méconium ou de liquide amniotique [124], la prématurité constitue dans ce cas un rôle important.

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

Comme chez l'adulte, la répétition d'examen biologiques simples associant TCA, temps de Quick, numération plaquettaire, dosage du fibrinogène et des D-dimères, dont le taux normal est plus élevé chez le nouveau-né, avec l'utilisation d'un score similaire à celui qui est recommandé chez l'adulte [126] (*tableau XVII*) peuvent aider au diagnostic précoce d'une CIVD en période néonatale. Le traitement essentiel est celui de la cause sous-jacente, mais l'apport de plaquettes, de plasma frais congelé et de fibrinogène, est souvent nécessaire dans les formes décompensées avec saignement.

La précocité du diagnostic et de la prise en charge des nouveaux nés à risque de CIVD conditionnent en partie l'évolution qui dépend aussi de la pathologie sous-jacente. [3] Dans la littérature, on rapporte un taux de mortalité de 60 à 80% chez les nouveaux nés qui présentent une CIVD avec une hémorragie sévère. [127]

Chez Faye et al [5], le pourcentage de CIVD était de 19% avec un taux de mortalité au-dessus de celle observée dans la littérature et ce en raison de

l'insuffisance des moyens de réanimation néonatale indispensables à la prise en charge de cette pathologie.

Cette étiologie a concerné 3 cas de notre série (10%), tous présentant une IMF et arrivés dans un tableau de détresse respiratoire, refus de tétée et d'une fièvre à 39. La manifestation hémorragique a été marquée par des saignements digestifs associés à une épistaxis chez un cas, et chez l'autre cas à une hématurie. Une nette amélioration fut notée suite à la PEC de ces patients qui consistait en une mise en route d'une triple antibiothérapie après mise en condition et transfusion de PLT et de PFC.

### **Important !!!**

Il faut souligner que compte tenu de la prévalence élevée de la CIVD et de la MHNN chez les nouveau-nés hospitalisés pour une infection materno-fœtale, ceci devrait conduire à la recherche systématique d'anomalies de l'hémostase chez tout nouveau-né infecté en vue de mettre en route un traitement préventif précoce [5].

**TABLEAU XVII:** Score pour le diagnostic d'une CIVD [126]

Tests	Score 0	Score 1	Score 2
<b>Plaquettes (G/l)</b>	>100	50-100	<50
<b>TQ (sec /au témoin)</b>	<3	De 3 à 6	>6
<b>Fibrinogène (g/l)</b>	>1	<1	
<b>PDF ou D-Dimères</b>	Absence	Augmentation modérée	Augmentation forte

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

### 3. L'Œsophagite

Il s'agit d'une affection dont l'étiologie est encore méconnue, bien que certaines hypothèses étiopathogéniques puissent apparaître crédibles, On en cite à titre d'exemple:

- Le caractère traumatique des manoeuvres d'aspiration pharyngée, œsophagienne ou gastrique à la naissance [128].
- Le stress maternel [129].
- Les troubles de l'hémostase [130].
- Le RGO [131].
- L'allergie aux protéines du lait de vache [132, 133].

Les premiers signes peuvent apparaître très précocement, parfois dès les premières heures de vie [130, 134]. Dans la plupart des séries publiées, le diagnostic est porté en moyenne à la 72<sup>ème</sup> heure de vie [135, 136].

Les signes révélateurs sont variables, ils peuvent être banals, (refus d'alimentation, régurgitations, vomissements, pleurs incessants...) [135, 136, 137] ou au contraire particulièrement alarmants à type d'hémorragies digestives, de cyanose, de bradycardies ou de malaise [135, 137]. La fréquence respective de chacun des signes révélateurs dépend largement du délai d'établissement du diagnostic et de la pratique de chacune des équipes pédiatriques en maternité. Seule la survenue d'une hématomèse est régulièrement rattachée à une cause digestive. Dans les autres cas, le diagnostic peut rester méconnu. C'est ainsi que les malaises et les accès de cyanose qui, dans la littérature et dans notre propre expérience en

représentent la circonstance de découverte la plus fréquente, ceux-ci ne sont pas toujours rattachés à une OGNN [135].

Depuis la mise au point de fibroscopes de calibre adapté aux exigences anatomiques du nouveau-né et même du prématuré de faible poids de naissance, on a pu établir une fréquence des œsophagites peptiques en période néonatale.

Ainsi, TOUNIAN conclut dans son analyse rétrospective de 448 endoscopies digestives du jeune enfant de moins de 3 ans, à la fréquence de l'œsophagite peptique dans la tranche d'âge 0-1 mois où elle représente 45 % des cas [138]. Cette OPN complique un reflux gastro-œsophagien (RGO) à début néonatal voire anténatal et est révélée par une hémorragie digestive dans 27,5 % à 75 % des cas [139]. L'association de cette œsophagite à une MHNN a été décrite dans la littérature [140], la diminution des cofacteurs plasmatiques de la coagulation dans la MHNN pourrait concourir à l'hématémèse [141, 142]. Cette association serait fréquente mais non obligatoire, la MHNN pouvant à elle seule expliquer un grand nombre d'hématémèses néonatales. En fait, la prévalence exacte de cette association est méconnue, les études sur la MHNN n'ont pas comporté dans la majorité des cas d'explorations endoscopiques du tube digestif. LELONG TISSIER l'a retrouvé dans sa série chez 2 nouveau-nés sur 5 [141].

De même, une étude faite en Tunisie en 2006 a retrouvé 3 cas d'association de Maladie hémorragique par déficit en vitamine K et d'OP sur 5 cas d'OPN colligés au service de néonatalogie sur une période d'une année soit 60%. A leur sens, l'association MHNN et OPN est fréquente et devrait être recherchée devant toute

hématémèse néonatale. En effet, la gravité potentielle des OP et leur évolution vers la sténose, si elles sont méconnues et non traitées, impose la réalisation en urgence, dans les 24 heures qui suivent l'hématémèse, d'une fibroscopie oesogastroduodénale afin de rechercher des lésions peptiques même lorsqu'il existe des anomalies patentes de l'hémostase en faveur d'un déficit en VK [143].

Cette exploration endoscopique revêt un intérêt particulier dans le diagnostic de l'OPN. Elle permet de :

- Confirmer l'œsophagite peptique en mettant en évidence les lésions œsophagiennes qui siègent avec prédilection sur la partie distale de l'œsophage et en vérifiant l'intégrité de la muqueuse gastrique et duodénale [141]. Cette confirmation endoscopique de l'OP est indispensable avant de débiter le traitement par les antisécrétoires. Ces derniers, non anodins et coûteux, ne doivent être prescrits qu'après avoir obtenu la certitude de l'existence d'une OP.
- Apprécier la gravité de l'OP en 4 stades, selon la classification de SAVARY et MILLER [144]. (tableau I),
- Dépister une éventuelle malposition cardiotubérositaire qui est fréquemment associée à l'OPN (55 à 70 % des cas) [139].

**Tableau XVIII : Classification de SAVARY et MILLER [145].**

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Lésions sus-vestibulaires uniques ou multiples, érythémateuses, érythémato-exsudatives ou érosives superficielles, non confluentes	Lésions érosives et exsudatives confluant sur le versant œsophagien du vestibule, sans que l'atteinte circonférentielle soit réalisée	Extension circulaire des lésions érosives et exsudatives, avec infiltration pariétale, mais sans sténose	Lésions chroniques : ulcère jonctionnel, fibrose pariétale et sténose, EBO

Sur le plan thérapeutique, le traitement de la MHNN fait appel à la vitamine K1, éventuellement répétée si besoin. Si le tableau clinique est grave, on prescrit 10 à 20 ml/Kg de plasma frais congelé [143].

L'OP impose un traitement anti-sécrétoire associé à un traitement anti-reflux :

- **Prokinétiques**

Actuellement la société américaine de gastro entérologie hépatologie et nutrition pédiatrique (NASPGHAN) et l'association européenne de gastro entérologie hépatologie et nutrition (ESPGHAN) ont établi des directives concluant à l'absence de données suffisante quant à l'utilisation en routine de prokinétique dans cette indication [146]

- le métopramide (Primpéran® et génériques), a montré un rapport bénéfice/risque défavorable étant donné ses effets secondaires parmi lesquels la somnolence, l'agitation et les manifestations extrapyramidales (rigidité, trismus, crise oculogyre) l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a recommandé de ne plus l'utiliser chez l'enfant depuis le 13 octobre 2011. [147].
- Cette restriction d'utilisation du métopramide fait suite au retrait du marché d'un autre prokinétique, le cisapride (Prépulsid®), en mars 2011. La décision

ayant été motivée, cette fois, par le signalement d'effets secondaires cardiaques associés à son utilisation. [148]

- Avec la dompéridone, les réactions extrapyramidales sont moins fréquentes. Une relation entre la dompéridone et l'allongement de l'intervalle QT chez les jeunes enfants est toutefois suspectée, mais ceci est peu documenté. La dompéridone est alors devenue le prokinétique de première intention dans le RGO de l'enfant, même s'il n'a pas l'AMM dans cette indication. La posologie étant : (0.2-0.4mg/Kg/8h) [148]

#### - **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antihistaminiques H 2**

La ranitidine est l'antihistaminique H2 de premier choix et l'oméprazole est l'IPP de premier choix. Les IPP sont plus efficaces que les antihistaminiques H2. Les posologies des IPP sont les suivantes :

- L'oméprazole s'avère efficace à la dose de 0.7mg/Kg/j à partir de la première semaine de traitement [149]
- Le pantoprazol peut être prescrit à la dose de 1.2mg/Kg/j (mais celui-ci réduit l'acidité gastrique sans réduire l'acidité oesophagienne) [150].
- Le Lansoprazol quant à lui est prescrit à la dose de 0,26-6,26 mg/Kg/j (mais il n'a pas prouvé son efficacité avant l'âge de 1 semaine) [151].
- Esoméprazol se prescrit à la dose : 0.5mg/Kg/j [151].

Pour les antihistaminiques (anti H2) :

- La cimétidine à la dose de 20 mg/Kg/j [152, 153, 154]
- La ranitidine à la dose de 10 mg/Kg/j pendant 6 à 8 semaines [152, 153, 154].  
En effet, la ranitidine est la plus utilisée en raison de ses effets indésirables moindres et de son mode d'administration en prise biquotidienne [152]

Ces médicaments anti-sécrétoires doivent être prescrits en association avec un traitement anti-reflux comportant [152, 153]:

- Des mesures hygiéno-diététiques : éviction de toute cause de compression abdominale (couches trop serrées, bandage herniaire inapproprié), fractionnement des repas, utilisation des laits anti-régurgitation,
- Un protecteur de la muqueuse œsophagienne : l'alginate de sodium à la posologie de 1 ml/Kg/j une heure après les tétées [155].

Dans notre étude on n'a pu recenser que 2 cas (6%) d'œsophagite malgré que l'hématémèse constituait pour nous la manifestation principale. Ceci peut être expliqué par le fait que 2 patients seulement ont bénéficié d'une fibroscopie après stabilisation. Un cas était prématuré, se présentant dans un tableau de pleurs incessants, de refus de tété et de vomissements.

La NFS avait objectivé respectivement une anémie à 7 et à 8 g/dl hypochrome microcytaire.

Les nouveaux nés ont bénéficié d'un traitement par VK, d'une transfusion ainsi que d'un traitement par IPP (IXOR cp effervescent) à raison de 1 à 2mg / kg/jr pendant 6 semaines. L'évolution a été rapidement favorable dans un délai de 24h.

### **A retenir !**

L'association maladie hémorragique du nouveau-né et oesophagite peptique serait fréquente et a été relevée dans différentes séries. Ceci impose la recherche, devant toute hématomèse néonatale, d'une MHNN mais surtout d'une oesophagite peptique, l'évolution de cette dernière étant conditionnée par la précocité du traitement antisécrétoire et anti-reflux. [150]

#### 4. La Thrombopénie néonatale isolée

La thrombopénie néonatale (plaquettes  $< 150.000$  plaquette/mm<sup>3</sup>) est l'un des problèmes hématologiques les plus fréquents chez le nouveau-né, surtout prématuré [156]. Chez ce dernier, une thrombopénie précoce, dans les 72 premières heures de vie, est le plus souvent secondaire à une mégacaryocytopoïèse insuffisante,

Les causes sont très diverses mais en pratique, il existe trois situations différentes :

- La TNN peut être attendue du fait de la pathologie maternelle (toxémie, lupus érythémateux aigu disséminé, purpura thrombopénique idiopathique, etc.),
- La TNN peut être de découverte fortuite d'où la nécessité de rechercher toujours une allo-immunisation materno-fœtale par le groupage plaquettaire des deux géniteurs en sachant que l'incompatibilité la plus fréquente concerne le groupe H-PA1
- Et enfin elle peut être symptomatique quand elle est associée à un contexte qui oriente vers une infection ou à un retard de croissance intra-utérin sévère. Mais près de 20 % des thrombopénies restent isolées et inexplicables [157].

Le risque clinique majeur est celui d'une hémorragie intracrânienne pouvant survenir précocement avant la 20<sup>e</sup> semaine de vie intra-utérine, mais les manifestations les plus fréquentes sont les pétéchies et le purpura [44].

Le traitement de la thrombopénie néonatale repose sur la prise en charge de l'étiologie et éventuellement la transfusion de plaquettes en cas de besoin. Le

recours à la transfusion du culot plaquettaire varie en fonction de la clinique, de la sévérité de la thrombopénie et de son étiologie.

Dans environ 75 % de tous les nouveau-nés présentant une thrombocytopénie, la thrombopénie est transitoire et/ou légère, et ne nécessite pas une intervention rapide. Ainsi, de nombreux centres ont développé des consensus basés sur des guidelines, la posologie à transfuser est de un tiers d'unité par kilogramme (Tableau XIX) [151, 158].

**Tableau XIX : Indication de transfusion de culots plaquettaires.** [44].

Taux des plaquettes	Indication de la transfusion
< 30 000 éléments/mm <sup>3</sup>	Toujours transfuser
30—49 000 éléments /mm <sup>3</sup>	Transfusion en cas de -Poids < 1000 g ou âge < 7 jours -Bébé cliniquement instable -Saignement actif mineur ou majeur -Antécédents de saignement majeur (hémorragie intra ventriculaire stade 3—4, hémorragies pulmonaires. . .) -Coagulopathie associée Avant une intervention chirurgicale ou exsanguino-transfusion
50- 99 000 éléments/mm <sup>3</sup>	Ne transfuser que si hémorragie
> 99 000 éléments/mm <sup>3</sup>	Ne pas transfuser

La thrombopoïétine est un facteur de croissance proposée également comme thérapeutique car elle permet la stimulation de la mégacaryopoïèse et l'augmentation de la production des plaquettes. Des essais in vitro pour l'interleukine- 11 sont en cours [49]. La transplantation de moelle constitue le principal traitement en cas d'anomalie génétique tel que l'amégacaryocytose congénitale [159]. L'évolution de la thrombopénie néonatale dépend de la sévérité

initiale de l'atteinte, et de la précocité de la mise en œuvre d'un traitement adapté. Dès que des hémorragies viscérales ou d'hémorragies intracrâniennes existent, le pronostic est plus sévère avec 10 % de décès et 20 % de séquelles neurologiques. Alors que l'évolution s'avère favorable en l'absence des hémorragies intracrâniennes ou viscérales, la thrombopénie se corrigeant spontanément en huit à 15 jours environ [159].

En effet, une étude élaborée à Fès en 2010, sur une période de 18 mois, se focalisant sur le syndrome hémorragique d'origine thrombopénique et rapportant 91 cas, a mis le point sur une mortalité dépassant les 60% des cas malgré la mise en œuvre des mesures de réanimation et ce dans un tableau de sepsis sévère chez la majorité [44].

Dans notre série on a recensé un seul cas de thrombopénie isolée. Il s'agissait d'un nouveau-né prématuré, hypotrophe qui présentait des taches purpuriques et dont la mère présentait une HTA gravidique. Le taux de plaquettes était à 95000/mm. L'évolution a été favorable suite à une transfusion d'un culot plaquettaire.

Nos résultats concordent avec ceux de Faye et al qui ont souligné seulement 2 cas soit 4% de TNN isolée avec un taux un peu plus élevé chez Salem et al (9%)

### **A retenir !**

En présence d'une thrombopénie néonatale, une pathologie maternelle préexistante ou contemporaine de la grossesse oriente initialement la démarche diagnostique et étiologique. Une collaboration et une prise en charge multidisciplinaire en cours de grossesse et à l'accouchement entre l'équipe obstétricale, le pédiatre et les hématologues sont indispensables et permettent une démarche parfois préventive et une prise en charge précoce pour éviter les séquelles neurologiques lourdes et la mortalité non négligeable. [44].

## **5. Les thrombopathies constitutionnelles et acquises**

Les thrombopathies constitutionnelles sont rarement hémorragiques en période néonatale, comme cela a été montré dans la thrombasthénie de Glanzmann, même lorsque les enfants naissent par voie basse sans précaution particulière [160]. Le diagnostic des déficits plaquettaires en glycoprotéine de membrane (maladie de Glanzmann et maladie de Bernard Soulier) est établi à l'aide de tests fonctionnels (agrégations), et de la cytométrie en flux qui permet l'étude d'un petit volume de sang [161, 162]. Compte-tenu des anomalies transitoires qui existent souvent en période néonatale, il est souvent plus difficile chez le nouveau-né d'affirmer l'existence d'un trouble de la sécrétion. Dans certains cas, il faut évoquer une thrombopathie aiguë chez un enfant dont la mère a pris de l'aspirine dans les 10 jours qui précèdent la naissance, la drogue s'accumulant dans le foie et le rein du fœtus avec une élimination très réduite.

## **6. La Maladie de Willebrand**

Bien qu'étant la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase, la maladie de Willebrand (VWD) est rarement symptomatique en période périnatale, sauf dans les cas sévères. Compte-tenu de l'augmentation du taux de facteur Willebrand à la naissance, et de la présence en quantité majorée des multimères des hauts poids moléculaires chez le nouveau-né, le diagnostic des formes modérées de VWD de type 1 (déficit quantitatif) et de type 2 (déficit qualitatif) n'est en pratique souvent possible qu'après l'âge de 3 à 6 mois. Par contre les formes sévères de type 1 ou de type 3, plus fréquentes en cas d'union

consanguine se traduisent en règle par un allongement du TCA et le diagnostic est confirmé par un dosage du FVIII et du facteur Willebrand (activité cofacteur de la Ristocétine et taux antigénique).

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

## **7. Pathologies constitutionnelles de la coagulation**

### **7.1. L'hémophilie**

L'hémophilie, maladie héréditaire de la coagulation la plus fréquente en période néonatale, est due à un déficit en FVIII (hémophilie A) ou en FIX (hémophilie B). Liée à l'X, l'hémophilie n'affecte que les garçons, et au moins 30 % des cas sont sporadiques, sans histoire familiale, et dues à des mutations *de novo*. Les saignements chez le nouveau-né hémophile diffèrent de ceux qui surviennent à l'âge de la marche, ces derniers étant dominés par les hémarthroses. En période néonatale, les hématomes iatrogènes, après une ponction veineuse ou administration de vitamine K, sont assez fréquemment révélateurs [163, 164]. Des hémorragies plus sévères, intra ou extra-crâniennes, favorisées par un accouchement traumatique et d'assez mauvais pronostic, peuvent aussi être observées dans le premier mois de la vie [165]. Le TCA est typiquement allongé, de façon isolée, et le diagnostic d'hémophilie confirmé par le dosage des facteurs VIII et IX. Pour l'hémophilie B, les taux normaux de FIX étant relativement bas à la naissance, il est parfois difficile d'affirmer le diagnostic des formes mineures avant 3 à 6 mois de la vie. Il faut souligner aussi qu'une diminution modérée du taux de FVIII est possible, en dépit d'un TCA apparemment normal, ce qui peut

contribuer à retarder le diagnostic d'hémophilie A qui doit être systématiquement recherché chez le nouveau-né en cas de saignement intra-crânien [166].

## 7.2. Les déficits rares de la coagulation

Ces déficits sont en général transmis selon un mode autosomal récessif, et seuls les homozygotes ou les hétérozygotes composites présentent une symptomatologie hémorragique durant la période néonatale [31]. Très rare, les déficits sévères en fibrinogène, FVII, FX, et FXIII, peuvent chez le nouveau-né être révélés par un saignement anormal du cordon ou une hémorragie intracrânienne. Ils se traduisent en règle par une anomalie des tests de routine en hémostase (TQ, TCA, fibrinogène), sauf le déficit en FXIII où seul un dosage spécifique permet son dépistage.

## 8. Les traumatismes obstétricaux

Les traumatismes obstétricaux ont diminué de fréquence depuis 1950 [168] en rapport avec une meilleure prise en charge obstétricale [169]. La gravité du tableau clinique est variable avec des lésions hémorragiques des différentes localisations (cutanées, parties molles, etc...). Les sites de saignement les plus graves sont cérébraux et intra-abdominaux (hématome hépatique).

## **VII. Evolution :**

L'évolution de la maladie est redoutable surtout lorsque l'hémorragie est associée à une CIVD [5].ou lorsqu'il s'agit d'une localisation intracrânienne engageant ainsi le pronostic vital et fonctionnel surtout du point de vue neurologique [4].

Tous les nouveaux nés de notre séries ont eu une évolution favorable ce qui peut être expliqué par le fait qu'on n'a pas recensé de localisation intracrânienne dans notre études ainsi qu'à la bonne prise en charge des cas de CIVD.

# **CONCLUSION**

Le syndrome hémorragique du nouveau-né constitue une pathologie relativement fréquente en période néonatale. Son pronostic dépend surtout de sa localisation ainsi que de son délai d'apparition.

Néanmoins, les difficultés d'exploration notamment celle de l'hémostase peuvent rendre la recherche étiologique imprécise.

Nous avons essayé lors de notre travail d'identifier les principales étiologies et d'évaluer les modalités de prise en charge.

Au terme de notre étude, étant donné la grande fréquence de la maladie hémorragique par carence en vitamine k malgré la prophylaxie reçue, un renforcement du système de prévention s'avère nécessaire.

# **RESUMES**

## RESUME

**Thèse : Syndromes Hémorragiques du nouveau-né**

**Auteur : Ismaël El JAZOULI**

**Rapporteur : Pr. B.S. BENJELLOUN**

**Mots clés : coagulation intravasculaire disséminée / maladie hémorragique du nouveau-né / déficit en vit K / thrombopénie néonatale /oesophagite**

Les troubles hémorragiques sont particulièrement fréquents en période néonatale. Leurs étiologies sont diverses et leur connaissance est capitale pour une bonne prise en charge.

Le but de notre étude est de préciser leurs fréquences, ainsi que d'évaluer l'efficacité du traitement préventif adopté.

Nous présentons une étude rétrospective concernant 30 nouveaux nés colligés dans le service des urgences médicales pédiatriques de l'hôpital d'enfants de Rabat pour syndrome hémorragique durant la période allant de Décembre 2010 à avril 2011.

Nous avons recensé 30 syndromes hémorragiques sur 594 nouveaux nés, soit 5,05% des hospitalisations. Le sexe ratio M/F était de 1,5. Des antécédents pathologiques maternels étaient présents chez 16%. Le taux de prématurité était de 10%.

Les nouveaux nés ayant bénéficié d'une prophylaxie par VK à la naissance était de 90%. Les manifestations hémorragiques étaient dominées par les saignements digestifs (hématémèse).

Les causes de l'hémorragie néonatale étaient précisées dans tous les cas : maladie hémorragique du nouveau-né (80%), coagulation intravasculaire disséminée (10%), thrombopénie néonatale isolée (7%), œsophagite (3%).

La fréquence de la maladie hémorragique par déficit en VK, en dépit de la dose prophylactique reçue, souligne l'intérêt du renforcement du système de prévention mis en place, avant l'accouchement chez la mère et après la naissance chez le nouveau-né.

## Summary

**Thesis: Neonatal Hemorrhagic syndromes**

**Author: Ismael El jazouli**

**Supervisor: Pr. BENJELLOUN DAKHAMA**

**Keywords: disseminated intravascular coagulation / hemorrhagic disease of newborn/  
thrombocytopenia / esophagitis**

The hemorrhagic disorders are particularly frequent in neonatal period. Their etiologies are varied and their knowledge is capital for a good management of the disease. The goal of our study is to specify their frequency and to evaluate the effectiveness of adopted preventive medication.

We present a retrospective study of 30 newborns, suffering from hemorrhagic disease, collected in the pediatric medical emergencies hospital of Rabat, during the period from December 2010 to April 2011.

We've identified 30 hemorrhagic syndromes of 594 hospitalized newborns (5.05%). The sex ratio M / F was 1.5. Maternal medical history was present in 16 %. The preterm birth rate was 10%. Newborns who received prophylaxis VK at birth represented 90%. Bleeding events were dominated by digestive bleeding (hematemesis).

The causes of neonatal bleeding were identified in all cases: hemorrhagic disease of the newborn (80%), disseminated intravascular coagulation (10%), isolated neonatal thrombocytopenia (7%), esophagitis (3%).

The high incidence of hemorrhagic disease of the newborn despite the prophylactic dose stresses the interest in reinforcing the prevention system that is in place, both before birth to the mother and after birth to the newborn.

## ملخص

أطروحة : الاضطرابات النزفية عند حديثي الولادة

المؤلف : إسماعيل الجزولي

المقرر: الأستاذة بنجلون بدر السعود

كلمات البحث: مرض التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية / مرض النزفية جراء نقص فيتامين "ك" / نقص الصفائح / التهاب المرئ

تمثل الاضطرابات النزفية حالة متداولة و خاصة في فترة ما بعد الولادة و تعتبر معرفة أسبابها على تعددها أمرا ضروريا من أجل تحقيق إدارة سليمة للمرض.

الهدف من دراستنا هو تحديد مدى انتشار هذه الأمراض و كذا تقييم فعالية العلاج الوقائي المعتمد.

قمنا بدراسة رجعية بمصلحة المستعجلات الطبية بالمستشفى الجامعي للأطفال بالرباط لثلاثين حالة رضيع تعرض لنزيف خلال الفترة الممتدة من دجنبر 2010 إلى أبريل 2011 و مثلت هذه الحالات %5,05 من مجموع حالات الاستشفاء.

نسبة الخدج ناهزت %10 و هي نفسها نسبة الحالات التي كان لديها وزن أقل من 2500 غرام و قد كان الذكور أكثر عرضة من الإناث.

تم الكشف عن أمراض لدى الأمهات أثناء الحمل لدى 16 % من الحالات و شكلت نسبة المواليد الذين تلقوا جرعة وقائية من الفيتامين ك عند الولادة 90% من مجموع الحالات. كان نزيف الجهاز الهضمي أكثر الحالات ذكرا.

مثل مرض النزفية جراء نقص فيتامين "ك" السبب الرئيسي لهذه الحالات % 80 و يأتي بعده مباشرة مرض التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية بنسبة % 10 ثم التهاب المرئ الذي شكل % 7 و أخيرا نقص الصفائح % 3 .

نظرا لاستمرار النسب المرتفعة للمرض النزفي جراء النقص في الفيتامين ك رغم الجرعة الوقائية الممنوحة عند الولادة أصبح من الضروري تعزيز نظام الوقاية المعتمد و ذلك في فترة ما قبل و ما بعد الولادة.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**[1] Salem N., Monastir K., Bacha K. , et al.**

Syndromes hémorragiques du nouveau-né *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 374-380

**[2] Kenet G., Krümpel A., Nowak-Göttl U.**

Bleeding issues in neonates, infants and young children < *Thromb Res* 2009 ; 123 : 35-37

**[3] Jabnoun S., Kacem S., Chabchoub A. , et al.**

Les troubles hémorragiques du nouveau-né à propos de 529 cas. *Rev Maghr Pediatr* 2000 ;10 : 27-35

**[4] Habzi A., Benomar S., Lahbabi M. , et al.**

Les hémorragies intra-craniennes du nouveau-né à terme à propos de 23 cas *Med Maghr* 2001; 88 : 33-37

**[5] B.-F. Faye a, A. Sylla b, M. Seck a, et al.** Aspects diagnostique et évolutif des syndromes hémorragiques du nouveau-né à Dakar. *Arch Pediatr* 2013; 20 : 164-170

**[6] Monagle P., Ignjatovic V., Savoia H.**

Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas *Blood Rev* 2010; 24 : 63-68

**[7] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al.**

Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362–72.

**[8] Lasne D.**

Hémostase chez le nouveau-né : ce que le biologiste peut répondre *Arch Pediatr* 2010 ; 17 : 864-865

**[9] Forestier F, Daffos F, Galacteros F, et al.**

Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res* 1986;20:342-6.

**[10] Gruel Y, Boizard B, Daffos F, et al.**

Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood* 1986;68:488-92.

**[11 ] Saxonhouse MA, Sola MC.**

Platelet function in term and preterm neonates. Clin Perinatol 2004;31:15-28.

**[12 ] Michelson AD.**

Platelet function in the newborn. Semin Thromb Hemost 1998;24:507-12.

**[13 ] Roschitz B, Sudi K, Kostenberger M, et al.**

Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. Acta Paediatr 200; 90: 664-70.

**[14 ] Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, et al.**

Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. J Pediatr 2001;138:116-9.

**[15 ] Manco-Johnson MJ.**

Development of hemostasis in the fetus. Thromb Res 2005;115(Suppl 1):55-63.

**[16] Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, et al.**

Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood 1996;88:900-6.

**[17] Andrew M, Paes B, Milner R, et al.**

Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70: 165-72.

**[18] Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al.**

Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992;80:1998-2005.

**[19 ] Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V, et al.**

Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. Haematologica 2008;93:1256-9.

**[20 ] Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al.**

Vitamin K dependent proteins in fetal hemostasis at mid trimester of pregnancy. Thromb Haemost 1985;53:401-3.

**[21 ] Grieninger G, Lu X, Cao Y, et al.**

Fib420, the novel fibrinogen subclass: newborn levels are higher than adult. Blood 1997;90:2609-14.

**[22 ] Andrew M.**

Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:341-56.

**[ 23] Malm J, Bennhagen R, Holmberg L, et al.**

Plasma concentrations of C4b-binding protein and vitamin K-dependent protein S in term and preterm infants: low levels of protein S-C4b-binding protein complexes. *Br J Haematol* 1988;68:445-9.

**[24 ] Schwarz HP, Muntean W, Watzke H, et al.**

Low total protein S antigen but high protein S activity due to decreased C4b-binding protein in neonates. *Blood* 1988;71:562-5.

**[25 ] Reverdiau-Moalic P, Gruel Y, Delahousse B, et al.**

Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women. *Thromb Res* 1991;61:489-99.

**[26 ] Pinacho A, Paramo JA, Ezcurdia M, et al.**

Evaluation of the fibrinolytic system in full-term neonates. *Int J Clin Lab Res* 1995;25:149-52.

**[27 ] Uszynski W, Uszynski M, Zekanowska E, et al.**

Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in cord blood. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45:33-6.

**[ 28] Loughnan PM, McDougall PN.**

Epidemiology of late onset haemorrhagic disease: a pooled data analysis. *J Paediatr Child Health* 1993;29:177-81.

**[29 ] Gruel Y.**

Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie *Arch Pediatr* 2010 ; 17 (Suppl. 3) : 93-100

**[30 ] McFarland JG, Aster RH, Bussel JB, Gianopoulos JG, Derbes RS, Newman PJ.**

Prenatal diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia using allele-specific oligonucleotide probes. *Blood* 1991; 78: 2276-2282

**[ 31] Abbali A.**

Haemorrhagic disease of the newborn. *Ann Pediatr* 1974 ; 3 : 35-42

**[32 ] Luseged S.**

Haemorrhagic disease of the newborn : a review of 127 cases. *Ann Tropical Pediatr* 1993 ; 13 : 331-336

**[ 33] Committee of Nutrition, American Academy of Pediatrics.**

Vitamin K compounds and the water soluble analogues : use in the therapy and prophylaxis in pediatrics *Pediatrics* 1961 ; 67 : 1250-1254

**[34 ] Leonard S., Anthony B.**

Giant cephalohematoma of newborn in haemorrhagic disease and hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1961 ; 101 : 170-174

**[ 35] Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS.**

Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet*. 1970;1(7641):265-8.

**[36] Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology**

Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement).. *Epilepsia*.1998;39(11):1226-31.

**[37] Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V.**

Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology*. 2002;58(4):549-53

**[38] Maury B, Lachassinne E, Eclache V, Aourousseau M et coll.** Diagnostic d'unethrombopénie néonatale. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 2002, 5(1): 59-64

**[ 39] Burrows RF and al.**

Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990, 76: 234-8.

**[40 ] Beaufils F, Lacroix J.**

Coagulopathies de consommation. Dans Lacroix J eds urgencies et soins intensifs pédiatriques. Paris 1995 pp 533-43

**[41] Hunaud-Roux M.F, Schlegel N.**

Hémostase du nouveau-né et de l'enfant. In: J Sampol, D Arnoux, B Boutier (Ed.) Paris Elsevier: 1995; 555-584

**[42] Burrows R.F., et al.**

Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76 : 234-8.

**[43] Brazy J.E., Grimm J.K., Little V.A. 1982.**

Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr* 100 : 265-71.

**[44] A. Oulmaati\*, A. Babakhouya, F. Hmami, A. Bouharrou.**

Le profil épidémiologique du syndrome hémorragique thrombopénique du nouveau-né à propos de 91 cas. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2013) 26, 1-5

**[45] ROPERT JC ; DREYFUS M. ; DEHAN M. ; TCHERNIA G.**

Thrombopénies néonatales sévères: analyse des données étiologiques de 64 cas

**[46] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).**

Allaitement maternel - Mise en oeuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2002.

**[47 ] Zix-Kieffer I.**

Vitamine K orale chez les bébés allaités exclusivement : quelle dose, combien de temps ? *Arch Pediatr* 2008;15:1503–6.

**[48 ] Greer FR, Marshall SP, Foley AL, et al.**

Improving the vitamin K status of breastfeeding infants with maternal vitamin K supplements. *Pediatrics* 1997;99:88–92

**[49] Balaka B., Azoumah K., Bakonde B. , et al.**

La maladie hémorragique du nouveau-né, une menace pour le nouveau-né africain *Arch Pediatr* 2003 ; 10 : 830-835

**[50 ] Victora CG, van Haecke P.**

Vitamin K prophylaxis in less developed countries: policy issues and relevance to breastfeeding promotion. *Am J Public Health* 1998;88:203–9.

**[51] Martín-López J.E., Carlos-Gil A.M., Rodríguez-López R. , et al.**

Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding of the newborn *Farm Hosp* 2011 ; 35 : 148-155

**[52] Shearer M.J.**

Vitamin K deficiency bleeding in early infancy *Blood Rev* 2009 ; 23 : 49-59

**[53] Trotter L.**

Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period *Newborn Infant Nurs Rev* 2004 ;4:176-180

**[54] Hezard N, Potron G, Schlegel N, et al.**

Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children. *Thromb Haemost* 2003;90:116-23.

**[55] Polack B, Schved JF, Boneu B.**

Preanalytical recommendations of the “Groupe d’étude sur l’Hémostase et la Thrombose” (GEHT) for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis* 2001;31:61-8.

**[56] Andrew M.**

The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns. *Semin Perinatol* 1997;21:70–85.

**[57] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al.**

Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362–72

**[58] A. BARKAT, A. ALAOUI MDAGHRI, N. LAMDOUAR BOUAZZAOU**

Médecine du Maghreb - n° 119 - Septembre 2004 - pages 13-16

**[59] HAMDANI S.**

Syndrome hémorragique du nouveau-né. L'objectif médical N°78 - Novembre 1990.

**[60] Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, McNinch AW, Andrew M**

(1999) Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Tromb Haemost* 81(3):456-461.

**[61] Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R.**

New insights into the mechanisms of non immune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol* 2009,33(1):43-51.

**[62] M.C. Sola, A. Del Vecchio and L.M. Rimsza,**

Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit, *Clin Perinatol* 27(2000),655-679.

**[63] Stanworth S.J., Bennett C.**

How to tackle bleeding and thrombosis in the newborn *Early Hum Dev* 2008 ; 84 : 507-513

**[64] Kenet G., Chan A.K., Soucie J.M. , et al.**

Bleeding disorders in neonates *Haemophilia* 2010 ; 16 : 168-175

**[65] OZEK E., OZEK M., BILGEN H., KILIC T., PAMIR N.N** neonatal intracranial haemorrhage due to rupture of arteriovenous malformation. *Pediatr Neurol.* 1996, 15, 53-56.

**[66] HAYASHI T., HARADA K. HONDA E. and al.** Rare neonatal intracerebral haemorrhage.

Two cases in full-term. *Child Nerv Syst.* 1987, 3, 161-164.

**[67] ASAAKURA H., SCHIFRIN B.S., MYERS S.A.** Intrapartum, atraumatic, non-asphyxial intracranial haemorrhage in a fullterm infant. *Obstet. Gynecol,* 1994, 84 : 680-683.

**[68] HANIGAN W.C., POWELL F.C., MILLR T.C., WRIGH R.M.**

Symptomatic intracranial haemorrhage in full-term infants. *Child Nerv Syst.* 1995, 11, 698-707

**[69] Patricia Skinner**

(2001), Unani-tibbi [archive], *Encyclopedia of Alternative Medicine*

**[70] Townsend CW.**

The hemorrhagic disease of newborn. *Arch Pediatr* 1894, 1747-1752

**[71 ] Dam H, Dyggve H, Hjalmar L, Plum P.**

The relation of vitamin K deficiency to hemorrhagic disease of the newborn. *Adv Pediatr* 1952;5:129-53.

**[72 ] Marwaha RK, Kumar A, Garewal G, Marwaha N, Walia BNS.**

Vitamin K deficiency related bleeding manifestations in older neonates and infants. *Indian Pediatr* 1987, 24: 307-311.

**[73] Chhetri A, Chandra J, Singh V, Narain S, Sharma S Datta AK, Singh K.** Late vitamin K deficiency bleeding . Conference abstracts, 40th National Conference of Indian academy of pediatrics, Mumbai 2003. HO/12 pp 91-92.

**[74] Lulseged**

S. Hemorrhagic disease of the newborn: a review of 127 cases. *Ann Trop Pediatr* 1993; 13: 331-336

**[75] LEONARD S, ANTHONY B.**

Giant cephalhematoma of newborn with hemorrhagic disease and hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child.* 1961 Feb;101:170–173

**[76 ] Vitamin K Ad Hoc Task Force.** Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91: 1001-1003

**[77] Pichler E, Pichler L.**

The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding - a mini review. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(13-14):385-95.

**[78] Brousseau M., Klein M.**

Controversies surrounding the administration of vitamin K to newborn. *Can Med Assoc J* 1996 ; 154 : 307-315

**[79] Dreyfus M., Guillaumont M., Blot I., Bridey F.**

Early vitamin K deficiency in African neonates [ Abstract ] *Thromb Haemostas* 1991 ; 65 : 1233-1233

**[80] Caroline W. Burke, et al.**

Vitamin K Deficiency Bleeding: Overview and Considerations. *J Pediatr Health Care.* 2013; 27(3):215-221.

**[81] Hubbard, D., & Tobias, J. D. (2006).**

Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin at birth. *Southern Medical Journal*, 99(11), 1216-1220.

**[82] Uitentuis J.**

Administration of vitamin K to neonates and infants. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134:1642–1646.

**[83] Chapman DG.**

Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological censuses. *Univ Calif Public Stat.* 1951;1:131–160.

**[84] Papoz L, Balkau B, Lellouch J.**

Case counting in epidemiology: limitations of methods based on multiple data sources. *Int J Epidemiol.* 1996;25:474–478. doi: 10.1093/ije/25.3.474.

**[85] Anai T., Matsu T., Oga M.**

Seasonal incidence of subclinical vitamin K deficiency during early newborn period. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991 ; 43 : 342-346

**[86] American Academy of Pediatrics.**

(2003). Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics*, 112(1), 191-192.

**[87] Sutherland JM, Glueck HI, Gleser G.**

Hemorrhagic disease of the newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child* 1967;113:524–33.

**[88] Société française de pédiatrie,**

Comité de nutrition. La vitamine K en pédiatrie *Arch Fr Pédiatr* 1991 ; 48 : 57-59

**[89] von Kries R, Hanawa Y.**

Neonatal vitamin K prophylaxis. *Thrombosis and Haemostasis* 1993, 69:293-295.

**[90] Chhetri A, Chandra J, Singh V, Narain S, Sharma S Datta AK, Singh K.**

Late vitamin K deficiency bleeding . Conference abstracts, 40th National Conference of Indian academy of pediatrics, Mumbai 2003. HO/12 pp 91-92.

**[91 ] von Kries R, Hachmeister A, gobel U.**

Can three oral 2 mg. Doses effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? *Euro J Pediatr* 1999,158 suppl 3(6) : S183-186.

**[92] von Kries R, Shearer MJ, Gobel U.**

Vitamin K in infancy. *European j pediatr*1988,147:106-112.

**[93] Humpl T, Bruhl K, Brezezinska R, Hafrier G, Coerdts W, Shearer MJ.**

Fatal latevitamin K deficiency after oral vitamin K prophylaxis secondary to unrecognized bile duct paucity. *J Pediatr Gastr Nutr* 1999, 29: 594-597.

**[94 ] D'Souza IE, Subba Rao SD.**

Late hemorrhagic disease of newborn. *Indian Pediatr* 2003, 40:226-229.

**[95] PooniP A, Singh D, Singh H,Jain BK.**

Intracranial Hemorrhage in late hemorrhagic disease of the newborn. *Indian Pediatr* 2003, 40:243-248.

**[96] Misirlioglu, E. D., Aliefendioglu, D., Bademci, G., Baydar, Z., Kose,G., & Cakm, F. N.** (2009). Intracranial hemorrhage due to vitamink deficiency in infancy: Clinical and radiological findings. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 26(1), 18-25.

**[97] Van Hasselt, P. M., De Koning, T. J., Kvist, N., De Vries, E., Lundin, C. R., Berger, R., Verkade, H. J.** (2008). Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: Lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics*, 121(4), e857-e863.

**[98] Shearer MJ.**

Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Reviews* 1992;6:92–104.

**[99] Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE.**

Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119:295–309

**[100] Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, et al.**

Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009;168:127–34.

**[101] Clarke, P., & Shearer, M. J.**

Letters to the editor: Vitamin K deficiency bleeding after missed prophylaxis: Rapid synergistic effect of vitamin K therapy on hemostasis. *Southern Medical Journal*, 2007 ; 100(6), 612-613.

**[102] Ardell, S., Offringa, M., & Soll, R.**

Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2010. Issue 1, Article No. CD008342.

**[103] Paediatric Formulary Committee. BNF for children**

London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing and RCPCH Publications; 2007.

**[104] Sutor AH, Künzer W.**

Time interval between vitamin K administration and effective hemostasis. In: Suzuki S, Hathaway WE, Bonnar J, Sutor AH, editors. *Perinatal thrombosis and hemostasis*. Tokyo: Springer-Verlag; 1991. p. 257–62.

**[ 105] Flood VH, Galderisi FC, Lowas SR, Kendrick A, Boshkov LK.**

Hemorrhagic disease of the newborn despite vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1075–7.

**[106 ] Shah DV, Suttie JW.**

Vitamin K-dependent carboxylase: increased activity in a hypoprothrombinemia state. *Arch Biochem Biophys* 1978;191:571–7.

**[107 ] Shah DV, Swanson JC, Suttie JW.**

Vitamin K-dependent carboxylase: effect of detergent concentrations, vitamin K status, and added protein precursors on activity. *Arch Biochem Biophys* 1983;222:216–21.

**[108] Esmon CT, Grant GA, Suttie JW.**

Purification of an apparent rat liver prothrombin precursor: characterization and comparison to normal rat prothrombin. *Biochemistry* 1975;14:1595–600.

**[109 ] Gopakumar, H., Sivii, R., & Rajiv, P. K.**

Vitamin K deficiency bleeding presenting as impending brain herniation. *Journal of Pediatric Neuroscience*, (2010). ; 5(1), 55-58.

**[ 110] Sarnaik, A., Kamat, D., & Kannikeswaran, N.**

Diagnosis and management of bleeding disorder in a child. *Clinical Pediatrics*, (2010). 49(5), 422-431.

**[111 ] O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al.**

British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11–28

**[ 112] Golding, J., Paterson, M., & Kinlen, L. J.**

Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *British Journal of Cancer*, (1990). 62, 304-308.

**[113 ] Golding, J., Greenwood, R., Birmingham, K., & Mott, M.**

Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *British Medical Journal*, (1992). 305, 341-346.

**[114 ] IJland MM, Pereira RR, Cornelissen EAM.**

Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* 2008;167:165–9.

**[115 ] von Kries R, Hachmeister A, Gobel U.**

Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F109–12.

[ 116 ] **Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G.** Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997;156:126–30.

[117 ] **von Kries R.** Oral versus intramuscular phytonadione: safety and efficacy compared. *Drug Safety* 1999;21:1–6.

[118 ] **Hansen KN, Ebbesen F.**

Neonatal vitamin K prophylaxis in Denmark; three years' experience with oral administration during the first three months of life compared with one oral administration at birth. *Acta Paediatr* 1996;85:1137–9.

[119 ] **McNinch A, Busfield A, Tripp J.**

Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993–1994 and 2001– 2002. *Arch Dis Child* 2007;92:759–66.

[120] **Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F.**

Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92:802–5.

[121 ] **Draper, G. J., & Stiller, C. A.**

Letters: Intramuscular vitamin K and childhood cancer. *British Medical Journal*, (1992) 305, 709.

[122 ] **Ross, J. A., & Davies, S. M.** Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, (2000). 34, 434-437.

[123 ] **Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement).**

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia*. 1998;39:1226–31

[124 ] **von Kries R, Shearer MJ, Gobel U.**

Vitamin K in infancy. *European j pediatr*1988,147:106-112.

[125 ] **DSM (2007)**

Vitamin K1 Stability Data

**[126 ] Toh CH, Hoots WK.**

The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007, 5: 604–606.

**[127] civdJ. Kuehl, "NEONATAL DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION",**  
The Journal of perinatal & neonatal nursing, 11(3), 1997, pp. 69-77

**[128 ] De Boissieu D, Dupont C, Barbet JP, Bargaoui K, Badoual J.**

The distinct features of upper gastrointestinal endoscopy in the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:334-8

**[129 ] Adeyemi SD, Simpson JS.**

Perforated stress ulcer in infants. *Ann Surg* 1979;190:706-708

**[130] Madan A, Lavine JE, Heyman MB, Townsend SF.**

acute hemorrhagic gastritis in the newborn infant. *J Perinatol*1992; 12:377-380

**[131] Lelong-Tessier MC, Narcy P, Dreyfus M et al.** Hématémèses néonatales par œsophagite peptique. *Arch Fr Pediatr* 1979;36: 205-257.

**[132] Coello-Ramirez P et Larrosa-Haro**

A. Gastrointestinal occult hemorrhage and gastroduidenitis in cow's milk protein intolerance. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 1984;2: 215-218

**[133] Borowitz SM.**

Ulcérative esophagitis: a rare source of upper gastrointestinal bleeding in neonate. *Clin Pediatr* 1989;28:89-91

**[134] LiebmanWM, Thaler MM, and Bujanover Y.**

Endoscopic evaluation of upper gastrointestinal bleeding in the newborn. *Am J Gastroenterol* 1978;69:607-8

**[135] De Boissieu D, Bargaoui K, Sakiroglu O, Francoual C, Dupont Ch, Badoual J.**

Les œsogastroduodénites du nouveau-né. A propos de 32 cas. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46:711 5

**[136] Deneyer M, Goossens A, Pipeleers-Marichal M, Hauser B, Blecker U, Sacre L, Vandenplas Y.**

Esophagitis of likely traumatic origin in newborns. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15: 81-84

**[137] Narcy P, Manach Y, Bompard Y, Chouraki JP.**

l'oesophagite peptique du nouveau-né. A propos de 40 cas. *Arch Fr Pediatr* 1979; 39: 59-62

**[138] P. TOUNIAN, J.L. CHARRITAT, J.P. GIRARDET, J.L. FONTAINE**

Les oesophagites peptiques du jeune enfant. Analyse rétrospective de 448 endoscopies digestives hautes.

**[139] S. BOUKTHIR, I. FETNI, H. HADDAD, M.A. MONGALGI, A. GZAM**

OEsophagite peptique du nouveau-né. A propos de 19 cas. *Revue maghrébine de pédiatrie*. Volume VII, n°6 novembre/décembre 1997. p 291-295.

**[140] GOYAL A., TREEM W.R., HYAMS J.S.**

Severe upper gastro-intestinal bleeding in healthy full-term neonates. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994 ; 89 : 613-6

**[ 141] M.C. LELONG-TISSIER, P. NARCY, M. DREYFUS, C. GARABIOL, M. VIAL**

Hématémèses néonatales par oesophagite peptique. *Arch. Franç. Pédiat.* 1979, 36, 3, 250-257.

**[142] D. DE BOISSIEU, P.H. BENHAMOU, C. DUPONT**

Les oesogastroduodénites du nouveau-né. *Revue internationale de pédiatrie* n° 227 décembre 1992, p : 33-38.

**[143] SANN L., TROUYER R.**

Syndromes hémorragiques du nouveau-né. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), pédiatrie*, 4-002-R-20, 1998, 9 p.

**[144] P. JOUVENCEL, T. LAMIREAU, B. LLANAS, V. RAZANAMPARANY**

Etiologies des hématémèses de l'enfant. A propos de 100 cas. *Ann. Pédiatr. (Paris)*, 1998, 45, n°9, 637-642.

**[145] P. JOUVENCEL, T. LAMIREAU, B. LLANAS, V. RAZANAMPARANY**

Etiologies des hématemèses de l'enfant. A propos de 100 cas. Ann. Pédiatr. (Paris), 1998, 45, n°9, 637-642.

**[146] Czinn SJ, Blanchard S.**

Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat.. Paediatr Drugs. 2013;15(1):19-27

**[147] Tighe MP, Afzal NA et coll.**

Current pharmacological management of gastro-oesophageal reflux in children : an evidence-based systematic review. Paediatr Drugs 2009; 11:185-202.

**[148] Aude Lecrubier.**

Trop de prokinétiques et d'IPP dans le RGO de l'enfant.2011 ; Medscape. Gastroentérologie

**[149] Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, et al.**

Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr.2007;44(1):41–44. doi: 10.1097/01.mpg.0000252190.97545.07)

**[150] Kierkus J, Furmaga-Jablonska W, Sullivan JE, et al.**

Pharmacodynamics and safety of pantoprazole in neonates, preterm infants, and infants aged 1 through 11 months with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci. 2011;56(2):425–434. doi: 10.1007/s10620-010-1321-3)

**[151] Omari TI, Lundborg P, Sanstrom M, Bondarov P, Fjellman M, Haslam R, et al.**

Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease. J Pediatr 2009;155:222-8.

**[152] A. ABKARI, M. SBIHI, S. CHAIAI, N. MIKOU, H. HADJ KHALIFA**

Prise en charge de l'oesophagite peptique chez l'enfant. Etude de 46 cas. Ann. Pédiatr. (Paris), 1998, 45, n°6, 389-393

**[153] L. ELHARIM-EAMDOUAR, N. LAMDOUAR BOUAZZAOU**

Traitement du reflux gastro-oesophagien chez le nouveau-né. Bulletin S.M.S.M. Tome X- Numéro 5 octobre 1999, p 19-20.

**[154] L. EL HARIM ELMDOUAR, N. LAMDOUAR BOUAZZAOU**

Les médicaments utilisés dans le reflux gastro-oesophagien du nourrisson. Bulletin S.M.S.M. Tome X-Numéro 1, février 1999, p : 27-29.

**[155] A. THIMOU, L. EL HARIM ELMDOUAR, N. LAMDOUAR BOUAZZAOU.**  
Maladie hémorragique du nouveau-né et oesophagite peptique. A propos de 3 cas. **Médecine du Maghreb 2006; 141: 59-61**

**[156] Roberts IA, Murray NA.**

Thrombocytopenia in the newborn. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15(1):17—23.

**[157] Lienhardt A., Boulesteix J., Ronayette D.**

Traitement d'une thrombopénie néonatale. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 1038-1040

**[158] Murray.**

Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica Suppl* 2002;91:74—81

**[159] Sola MC.**

Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol* 2004;31:1—14.

**[160 ] Awidi AS.**

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

**[161 ] Nurden AT.**

Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2005;3:1773-82.

**[162 ] Nurden AT.**

Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.

**[163 ] Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, et al.**

What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002;141:548-52.

**[164]Chalmers EA.**

Haemophilia and the newborn. *Blood Rev* 2004;18:85-92.

**[165 ] Kulkarni R, Lusher J.**

Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112:264-74.

**[166] Myles LM, Massicotte P, Drake J.**

Intracranial hemorrhage in neonates with unrecognized hemophilia A: a persisting problem. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:94-7.

**[ 167] Peyvandi F, Mannucci PM.**

Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999;82:1207-14.

**[168 ] Faix R.G., Donn S.M.**

Immediate management of the traumatized infant. *Clin Perinatol* 1983 ; 10 : 487-505

**[ 169] Curran J.S.** Birth associated injury. *Clin Perinatol* 1981 ; 8 : 111-128



## *Serment d'Hippocrate*

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 أبقراط

## 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 هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.

## الإضطرابات النزفية عند حديثي الولادة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيد : إسماعيل الجزولي

المزداد في 31 يناير 1988

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: مرض التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية - مرض النزفية جراء نقص  
فيتامين "ك" - نقص الصفائح - التهاب المرئ

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة و  
مشرفة

أعضاء

السيدة : بنجلون بدر السعود

أستاذة في طب الأطفال

السيد: حسن آيت و عمر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أسماء مدغري علوي

أستاذة في طب الأطفال

السيد : التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال