

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 131

**ETIOLOGIES INEFCTIEUSES DE L'ANASARQUE
FOETALE ET DIAGNOSTIC DES AGENTS PATHOGENES
AU LABORAOIRE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Hanae CHIMI

Née le 28 Septembre 1992 à Mohammedia

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Anasarque – Dépistage – Fœtus – Immunité – Infection.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. J. KOUACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ عَلَيْهِ
تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ﴾

سورة هود: الآية: 88



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

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 étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan

Gastro-Entérologie
Médecine Interne

Pr. YAHYAOUÏ Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUÏA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUÏA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAÏBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
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. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie



Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
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. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 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
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 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. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 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
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 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
 Pr. MRABET Mustapha*
 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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
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. 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 *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
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

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
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
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

0.

Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie



Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie



BOUCHIKH MOHAMMED
 EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
 AIT BOUGHIMA FADILA
 BEKKALI HICHAM
 BENAZZOU SALMA
 BOUABDELLAH MOUNYA
 BOUCHRIK MOURAD
 DERRAJI SOUFIANE
 DOBLALI TAOUFIK
 EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
 EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
 EL MARJANY MOHAMMED
 FEJJAL NAWFAL
 JAHIDI MOHAMED
 LAKHAL ZOUHAIR
 OUDGHIRI NEZHA
 Rami Mohamed
 SABIR MARIA
 SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem

Dermatologie



Tahri latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A la mémoire de mes grands-parents

*Nous prions tous pour vous
et que vos âmes reposent en paix*

Je dédie ce travail,

A mon cher père Chimi Cherki,

*Unique et irremplaçable, aucune expression ne saurait
exprimer l'ampleur de l'amour, l'attachement,
la reconnaissance et l'admiration que j'éprouve pour toi.*

*Tu es mon pilier, mon modèle ultime et mon bonheur,
c'est une chance immense de t'avoir dans ma vie, tu es un cadeau
et un épatement pour tous ceux qui ont le privilège de te côtoyer.*

*Par ta réussite, ta rigueur, ton sens de défit et ton courage,
tu as su me montrer où menait le chemin de l'effort
et du travail bien fait.*

*Papa je suis très fière d'être ta fille,
C'est grâce à toi que je suis ce que je suis maintenant.*

*Que Dieu tout puissant, te garde parmi nous,
souriant et en bonne santé.*

Je t'aime.



A ma très chère mère Zaaouati Fatima,

*Là aucune dédicace ne saurait
exprimer la reconnaissance et l'amour que je te porte.
Ta bonté, ta générosité, et ta patience sont sans limite.
Tu as su être pour moi la mère, la sœur et l'amie.
Sans tes prières, tes précieux conseils et ton dévouement
sans bornes ; je n'en serais pas là aujourd'hui.
Tu es derrière tout ce que je suis, mon inspiration et mon courage,
Merci d'être ce que tu es.*

*En ce jour tant attendu, pour moi ainsi que pour toi et papa,
recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance
et ma profonde estime.*

*Puisse Dieu tout puissant te donner santé,
bonheur et sérénité.*

Je t'aime.



*A mon frère adoré Youssef,
et mon ange de sœur Soukaina*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour
et mon affection.*

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même gout.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes.

J'espère que l'avenir sera plein de belles choses pour nous tous.

Merci pour votre encouragement.

Je n'aurais pas pu rêver d'une plus belle famille. . .

A tous les membres de la famille Zaauati, mes tantes :

*Latifa, Amina, Ihssan, Najat, Nadira,
Naima, et Hafida, et mon oncle Sidi Mohammed.*

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

*Veuillez trouver dans ce travail, l'expression
de ma gratitude et mon grand attachement.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

*Mes remerciements s'adressent particulièrement
à mon adorable tante ou plutôt seconde maman
Latifa qui n'a jamais cessé de m'encourager,
je t'aime.*



A tous mes cousines et cousins,

Et particulièrement ma cousine Sara et Meryem et mon cousin

Osmail- Amine que j'aime tellement.

Je vous remercie pour tous les moments de joie

et de fêtes que nous avons partagés

Je vous souhaite tout le bonheur

qui puisse exister sur terre.



Merci à Tous mes amies et particulièrement :

A ma très chère amie Ghada ou plutôt ma deuxième sœur,
je ne pourrai jamais oublier le premier jour de notre rencontre
en Hongrie, et tout les moments de bonheur partagés avec toi.
malgré la distance tu as su rester fidèles en amitié, tu es toujours
présente pour me soutenir et m'encourager, tu es mon meilleur
antidépresseur !

*Je remercie Allah de nous avoir unies
dans une si belle amitié.*

Je t'aime.

Ma chère Dounia je te remercie
pour ton amitié sans faille depuis plus de quinze ans,
J'espère que ton avenir sera tout en rose
et que notre amitié durera pour toujours.

*Meryem, Sara, Soukaina, Imane,
Hanane, vous avez été des collègues et êtes maintenant des amis.*

*Je vous remercie pour tous les moments de joie que nous
avons partagés. Pourvu que ça dure et qu'on continue
à partager tous les grands moments de notre vie ensemble.
Je vous souhaite tous un avenir plein de succès et de bonheur.*





A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Ahmed Gaouzi

Professeur de Pédiatrie

*Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements.
C'est un Grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.
Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous
un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier..
Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude
et notre Grande estime.*



A Notre Maître et Rapporteur De Thèse

Monsieur Yassine Sekhesokh

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait
l'honneur de diriger ce travail.*

*Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand
savoir et des orientations éclairantes accompagnées
d'une grande gentillesse.*

*Sans votre Clair voyance, vos corrections méticuleuses, ce travail
n'aurait pu être préparé et dirigé dans
des conditions favorables.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations Professionnelles et personnelles
Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
Gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et
prospérité à vous et à votre famille.*



A notre maitre et juge de these

Jaouad Kouach

Professeur de Gynécologie Obstétrique

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et
à votre accueil très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous
exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veuillez croire, cher maitre, en nos sentiments
les plus respectueux.*



A Notre maitre et juge de these

Madame Mouna Nazih

Professeur d'hématologie biologique

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

Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable.

*C'est grâce à votre précieuse et généreuse aide
que nous avons pu réaliser ce travail*

Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.

*Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute
notre estime et notre profond respect.*



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Madame Saida Cellal

Professeur de Biochimie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse.

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veuillez croire, cher maitre, en nos sentiments les plus
respectueux.*





Liste des abréviations

ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFP	: Anasarques fœto-placentaires
AFPI	: Anasarques fœto-placentaires
AFPNI	: Anasarques fœto-placentaires
ELISA	: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
ETIU	: Exsanguino transfusion intra-utérine
FISH	: fluorescent in situ hybridation
GPI	: Glucose phosphate isomérase
IFME	: Incompatibilité fœto-maternel érythrocytaire
IG	: Immunoglobulines
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LA	: Liquide amniotique
PCR	: Polymerase chain reaction
PK	: Pyruvate Kinase
Rh	: Antigène rhésus
SA	: Semaines d'aménorrhées
TIU	: Transfusion intra-utérine
TIU	: Transfusion in utéro
VZV	: virus Varicelle-Zona



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Physiologie du liquide amniotique.....	11
Figure 2 : Groupe sanguin sur GR.....	16
Figure 3 : Carte de fréquence du groupe sanguin Rh négatif	19
Figure 4: Microscopie électronique du Parvovirus B19 coloré négativement dans le sang.	25
Figure 5 : Structure du virus B19.....	25
Figure 6 : Structure du cytomégalovirus au microscope électronique ,.....	28
Figure 7 : Structure du cytomégalovirus,.....	29
Figure 8: Carte mondiale montrant les fréquences génotypiques de chaque variant gN dans les pays où l'étude a été menée.....	31
Figure 9 : Structure de T.gondii au microscope électronique.	32
Figure 10: Structure de T.gondii	33
Figure 11 : Cycle vital de T.gondii.....	35
Figure 12 : Risque d'infection congénitale selon le terme lors de l'infection maternelle.	35
Figure 13: Répartition géographique des études rapportant la prévalence de l'infection maternelle par Toxoplasma gondii.....	38
Figure 14: Structure du VZV au microscope électronique.....	40
Figure 15: Structure du VZV.....	41
Figure 16 : Emplacements de clades VZV sélectionnés.	43
Figure 17 : Les clades viraux fréquemment rencontrés dans certaines régions du monde	44
Figure 18: Structure du virus de la rubéole au microscope électronique.	45
Figure 19: Structure du virus de la rubéole.	45

Figure 20: Distribution géographique du virus de la rubéole dans le monde entre 1995 et 2005.....	47
Figure 21. Microcirculation sanguine et lymphatique	58
Figure 22: Physiopathologie de l'anasarque fœtale.....	60
Figure 23: Noubveau-née qui prése une anasarque foeto-placentaire (vue de de face).70	
Figure 24 : Noubveau-née qui prése une anasarque foeto-placentaire (vue de profil). .70	
Figure 25 : Œdème préfrontal.	79
Figure 26 : Oedème sous cutanéé	79
Figure 27 : Epanchement péricardique.....	80
Figure 28 : Epanchement pleural	81
Figure 29 : Ascite.....	81
Figure 30 : Hydramnios majeur par sténose duodénale à 30 SA.	82
Figure 31 : Placentomégalie, à 25 semaines de gestation.	83
Figure 32 : Pic de vitesse systolique supérieur à 1,5 MoM	88
Figure 33 : Interprétation du dépistage sérologique de la toxoplasmose en cours de grossesse.....	96
Figure 34 : Interprétation de la sérologie en cas de contage récent (< 15 jours) pour une infection possiblement asymptomatique (rubéole,infection à parvovirus B19).	98
Figure 35 : Interprétation de la sérologie en cas de signes cliniques ou de contage > 15 jours (rubéole, infection à parvovirus B19).....	99
Figure 36 : Interprétation des sérologies en cas d'observation d'anomalies échographiques.....	99
Figure 37 : Interprétation des sérologies de dépistage de l'infection à CMV.	101
Figure 38 : Interprétation des sérologies en cas d'observation d'anomalies échographiques évocatrices de l'infection virale.....	103
Figure 39 : Interprétation de la sérologie rubéole dans le cadre du dépistage systématique.	105

Figure 40 : Interprétation de la sérologie en cas de contage varicelleux récent (< 15 jours).....	108
Figure 41 : Conduite à tenir devant une anasarque fœtale.....	118
Figure 42 : Schéma de prise en charge d'une patiente ayant une allo-immunisation anti-RhD.	119
Figure 43: Diagramme de Lily	122
Figure 44 : Principales situations rencontrées lors du conseil génétique	153

LISTE DES FIGURES

Tableau n ° I : Proportion d'alloanticorps anti-D, tous les allo-anticorps de spécificité Rh et allo-anticorps d'autres spécificités identifiés dans diverses études et divers pays.....	21
Tableau n ° II. Incidence mondiale et charge de la toxoplasmose congénitale, par région de l'organisation mondiale de la santé.....	39
Tableau n ° III. Correspondances clinico-physiopathologiques de l'anasarque fœtale [100].....	63
Tableau n ° IV: Anomalies échographiques fœtales.....	77
Tableau n ° V : Anomalies échographiques des annexes fœtales [86, 95, 115, 116] ,.....	78
Tableau n ° VI : Stades échographiques de l'anasarque fœto-placentaire.....	83
Tableau n ° VII. Constatations échographiques en présence d'infections fœtales causant une anasarque fœtoplacentaire	87
Tableau n ° VIII: Intérêt de l'amniocentèse dans le cadre des AFP.....	92
Tableau n ° IX : Examens complémentaires et orientation diagnostique	94
Tableau n ° X: Maladies héréditaires du métabolisme responsable d'anasarque [136].	111
Tableau n ° XI. Exploration par étapes de l'anasarque fœtoplacentaire non immune.	126
Tableau n °XII. Traitements fœtaux visant l'anasarque non immune.....	133
Tableau n ° XIII: Traitement curatif anténatal de la toxoplasmose congénitale [118].	139
Tableau n °XIV: Prophylaxie de la femme enceinte RH négative d'après les recommandations du CNGOF (avril 2006)	149

SOMMAIRE

Introduction	1
I-Historique	5
II- Rappel physiologique des échanges hydriques fœto-maternels	8
1- Eau fœtale	9
1-1 Lieux des échanges hydriques entre le fœtus et sa mère	9
1-2 Mouvements hydriques	9
2- Liquide amniotique	11
2-1 Echanges avec le fœtus	11
2-2 Echanges avec la mère	13
III-Etiologies	14
1- Etiologies immunologique	15
1-1 Définition :	16
1-2 Facteurs favorisants	17
1-3 Fréquence - Distribution géographique	17
2- Etiologies non immunologique	22
2-1 Fréquence	22
2-2 Anomalies fœtales	23
2-2-1 Causes infectieuses	23
2-2-1-1 Parvovirus B19	24
2-2-1-1-1 Historique	24
2-2-1-1-2 Structure virale	24
2-2-1-1-3 Transmission	26
2-2-1-1-4 Facteurs favorisants	26
2-2-1-1-5 Fréquence - Répartition géographique	27
2-2-1-2 Cytomégalovirus	28
2-2-1-2-1 Structure virale	28
2-2-1-2-2 Transmission	29
2-2-1-2-3 Facteurs favorisants	30

2-2-1-2-4 Fréquence- Répartition géographique	30
2-2-1-3 Toxoplasma gondii.....	32
2-2-1-3-1 Structure parasitaire.....	32
2-2-1-3-2 Transmission.....	34
2-2-1-3-3 Facteurs favorisants.....	36
2-2-1-3-4 Fréquence - Répartition géographique	37
2-2-1-4 Virus varicelle-zona	40
2-2-1-4-1 Structure viral	40
2-2-1-4- 2 Transmission.....	41
2-2-1-4- 3 Facteurs favorisants.....	42
2-2-1-4- 4 Fréquence- Distribution géographique.....	43
2-1-5 Rubella virus	45
2-2-1-5-1 Structure.....	45
2-2-1-5-2 Transmission	46
2-2-1-5-3 Facteurs favorisants	46
2-2-1-5-4 Fréquence - Distribution géographique	46
2-2-1-6- Autres Infection.....	47
2-2-2 Anomalies cardiovasculaires.....	48
2-2-2-1 Troubles du rythme	48
2-2-2-2 Malformations cardiaques avec ou sans trouble du rythme	49
2-2-2-3 Tumeurs vasculaires.....	49
2-2-2-4 Lésions dystrophiques.....	50
2-2-2-5 Thrombose veineuse	50
2-2-2-6 Anomalies des vaisseaux lymphatiques.....	50
2-2-3 Anomalies génétiques.....	50
2-2-3- 1 Anomalies chromosomiques	50
2-2-3- 2 Pathologies héréditaires mendéliennes	51
2-2-4 Anomalies hématologiques fœtales.....	52
2-2-5 Causes pulmonaires	53
2-2-6 Causes tumorales.....	54

2-2-7 Causes digestives.....	54
2-2-8 Les causes rénales.....	55
2-2-9- Anomalies du système nerveux central.....	55
2-3 Anomalies des annexes fœtales.....	55
2-3-1- Anomalies du placenta	55
2-3-2 Anomalies du cordon.....	55
2-4 Anomalies de la grossesse	56
IV- Physiopathologie	57
1- Physiopathologie de l'œdème fœtal.....	59
1-1 Diminution de la pression oncotique plasmatique, consécutive à une hypoprotidémie	60
1- 2 Augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire	61
1-3 Augmentation de la perméabilité vasculaire.....	62
1-4 Anomalie de la circulation lymphatique.....	62
2- Physiopathologie des épanchements.....	64
3- Physiopathologie de l'œdème placentaire.....	64
4- Physiopathologie de l'hydramnios	65
5- Limites des hypothèses physiopathologiques	65
V. Etude clinique	67
1- Évaluation clinique	68
2- Tableau clinique	69
2-1 Chez la mère	69
2-2 Chez le nouveau-né	69
3- Complication	71
3-1 Chez le fœtus.....	71
3-2 Chez la mère	72
4- Evolution	73
4-1 Pronostic obstétrical	73
4-2 Issue postnatal.....	74
5- Diagnostic différentiel	75

VI. Diagnostic	76
1- Radiologie	77
1-1 Examen clinique fœtal à l'aide des techniques ultrasonores	77
1-1-1 Echographie morphologique fœto-placentaire	77
1-1-1-1 Signes échographiques correspondant aux atteintes des organes fœtaux ou des annexes	77
1-1-1-1- 2 Signes échographiques correspondant à l'anasarque fœto-placentaire	78
1-1-1-3 Apport de l'échographie au dépistage et à l'étude des fœtopathies infectieuses	84
1-1-1-3-1 Infection à Parvovirus B19	84
1-1-1-3-2 Infection à Cytomégalovirus	85
1-1-1-3-3 Toxoplasmose	85
1-1-1-3-4 Rubéole	86
1-1-1-3-5 Varicelle	86
1-1-2 Échographie Doppler	87
1-1-3 Echocardiogramme fœtal	89
1-2 Examen radiologique fœtal	90
1-3- IRM cérébrale fœtale	90
2-Biologie	91
2.1 Prélèvements et leurs objectifs	91
2.1-1 Prélèvement sanguin maternel	91
2.1-2 Amniocentèse	92
2.1-3 Prélèvement de sang fœtal ou cordocentèse	93
2.1-4 Biopsie de trophoblaste	93
2-2 Diagnostic biologique des maladies infectieuses	94
2-2-1 Toxoplasmose	95
2-2-2 Parvovirus B19	97
2-2-3 Cytomegalovirus	100
2-2-4 Le virus de la rubéole	104
2-2-5 Virus varicelle zona	107

2-3 L'Etude génétique	109
2-3-1 Analyse des chromosomes: Etude du caryotype fœtal	109
2-3-2 Analyse des gènes.....	110
2-3-3 Analyses biochimique.....	112
2-3-4 Analyse hématologique.....	113
3- Anatomopathologie.....	115
3-1 L'examen histologique des différents organes	115
3-2 Examen du placenta.....	116
4- Démarche diagnostique.....	118
4-1 Première étape diagnostique	119
4-1-1 Prélèvements maternels	119
4-1-2 Examen clinique fœtal à l'aide des techniques ultrasonores	120
4-1-3 Examen radiologique fœtal (contenu utérin)	121
4-2 Deuxièmes étapes diagnostiques.....	121
4-2-1 L'amniocentèse	121
4-2-2 La cordocentèse.....	123
4-2-3 Prélèvement des épanchements.....	124
4-3 Troisième étape diagnostique	124
4-3-1 La choriocentèse.....	124
4-4 Etape diagnostique post-natale	124
VII- Traitement	127
1- Méthodes	128
1-1 Traitement symptomatique	128
1-2 Traitement étiologique	129
1-2-1 Traitement étiologique de l'AFPI	129
1-2-2 Traitement étiologique de l'AFPNI	130
2- Les Indication.....	131
2-1 L'Anasarque foeto-placentaire immunologique	131
2-1-1 Accouchement prématuré	131
2-1-2 Traitements médicaux chez la mère	131

2-1-3 Échanges plasmatiques	131
2-1-4 Traitements transfusionnels in utero.....	132
2-2- L'anasarque foeto-placentaire non immunologique	133
2-2-1. Pathologies maternelles	133
2-2-2 Pathologies fœtales	133
2-2-2-1 La lésion est curable en postnatal un traitement in utero est possible, le terme est inférieur à 34 semaines : il faut traiter in utero.....	134
2-2-2-1-1 Troubles du rythme supraventriculaires	134
2-2-2-1-2 Chylothorax	135
2-2-2-1-3 Anémie fœtale.....	135
2-2-2-1-4 Maladies infectieuses.....	137
2-2-2-1-4-1 Infection à Parvovirus B19	137
2-2-2-1-4-2 Infection à Cytomégalo virus.....	138
2-2-2-1-4-3 Toxoplasmose	138
2-2-2-1-4-4 La rubéole	140
2-2-2-1-4-5 La varicelle.....	140
2-2-2-1-5 Syndrome transfuseur-transfusé.....	141
2-2-2-1-6 Autres thérapeutiques.....	141
2-2-2-2 La lésion est curable en postnatal, un traitement in utero est possible, le terme est supérieur 34 semaines.....	142
2-2-2-3 La lésion est curable après la naissance, sans possibilité de traitement in utero.....	142
VIII- Prévention	144
1-Vaccination contre les agents infectieux.....	145
1-1 Parvovirus	145
1-2 Cytomégalo virus	145
1-3 Toxoplasma gondii.....	146
1.4. Virus varicelle Zona	147
1.5. Rubella virus	148

2- Prévention de l'isoimmunisation rhésus	149
3- Apport du Conseil génétique	150
3-1 Les objectifs du conseil génétique	150
3-2 Indications les plus fréquentes d'une demande de consultation en génétique en période préconceptionnelle ou prénatale	151
3-3 Le déroulement	152
3-3-1 La première étape : la consultation de génétique	152
3-3-2 La deuxième étape: le calcul de risque	153
3-3-3 La troisième étape : les tests génétiques	154
3-4- Les options de dépistage	155
3-4-1 Le dépistage préimplantatoire	155
3-4-2 Le dépistage prénatal	155
3-4-3 Le dépistage postnatal postnatal et confirmation du diagnostic pendant la période prénatale ou à l'autopsie.....	156
Conclusion	157
Résumés	160
Références bibliographique	164

Introduction

La définition de l'anasarque fœtale est échographique. Il s'agit d'un œdème sous-cutané diffus, supérieur à 5 millimètres, associé à au moins un épanchement des séreuses (épanchement pleural uni- ou bilatéral, Ascite, ou péricardique), ou de la présence d'un épanchement dans deux séreuses au moins sans œdème sous-cutané.

Il s'y associe un épaississement placentaire et un hydramnios, parfois un oligoamnios (représente un facteur de gravité supplémentaire).

Elle traduit une perturbation majeure de l'équilibre osmotique et oncotique fœtoplacentaire.

Il existe deux grandes catégories d'anasarque : en effet, celle-ci peut être d'origine immunologique ou non immunologique selon la présence ou l'absence d'anticorps maternels dirigés contre les antigènes érythrocytaires du fœtus [1].

La fréquence des anasarques fœto-placentaires (AFP) reste globalement très modérée. Elle varie selon les auteurs de 0,1% pour Ekhazen [2].à 0,06% pour Castillon [3] et 0,028% pour Hutchinson [4].

La proportion respective d'anasarques fœto-placentaires immunologiques (AFPI) et d'anasarques fœto-placentaires non immunologiques (AFPNI) a varié de façon importante au cours des dernières décennies du fait de la généralisation de la prévention de l'iso-immunisation Rhésus anti-D. En effet la fréquence d'AFPI pourrait être aussi faible que 6%-10% de tous les cas d'anasarque (Bellini et al. 2015) [5].

La mortalité périnatale est élevée (40 à 90 %) avec plus de 50 % de mort fœtale in utero. C'est donc une pathologie grave dont la découverte entraîne l'hospitalisation [1].

Un décès périnatal ou malformation et notamment une AFP peut toucher n'importe quel parent à n'importe quel moment de son cycle de vie, quel que soit son niveau socioprofessionnel.

Ceci représente une épreuve de vie à laquelle ils ne sont pas préparés. Les répercussions sont multiples et peuvent devenir pathologique, surtout si l'environnement familial et hospitalier renforce certaines réactions comme le déni ou la culpabilité.

Pour un nombre important de parents, ces répercussions sont marquantes. A côté du choc psychologique incontournable, on peut citer notamment les crises individuelles et conjugales graves, l'infécondité psychologique, la problématique de l'enfant de remplacement et à plus long terme encore, les problèmes identitaires et psychologiques chez les autres enfants de la fratrie.

Il s'avère que le support environnemental joue un rôle important dans la gestion du processus du deuil. A ce titre, l'hôpital représente généralement le premier lieu, les premières figures qui accompagnent les parents dans cette épreuve. Il est d'ailleurs indispensable que le personnel développe les attitudes les plus adéquates dans l'accompagnement de ces situations, capacité d'écoute, capacité à parler de la mort. Il faut que le personnel admette, reconnaisse et légitimise les émotions ressenties avec respect et sympathie [6].

Les objectifs du travail sont :

- Décrire les étiologies de l'anasarque foeto-placentaire.
- Décrire les moyens actuels de procéder à l'exploration de l'anasarque foeto-placentaire.

- Faire le point sur le diagnostic des différentes infections materno-fœtales pour lesquelles la stratégie diagnostique biologique est spécifique à la grossesse : la rubéole, la varicelle, la toxoplasmose, et les infections à cytomégalo­virus et à parvovirus B19.
- Décrire les moyens actuels de la prise en charge thérapeutique et préventive de l'anasarque foeto-placentaire.



En 1609 : L'AFP a probablement été décrit pour la première fois lorsqu'une sage-femme française a fait accoucher des jumeaux: le premier était hydropique et mort-né, tandis que le second était sévèrement jaunâtre et mourut par la suite, d'un ictère [7].

En 1892 : Ballantyne a suggéré que l'AFP pouvait être le résultat de nombreuses étiologies, contrairement à l'hypothèse retenue à l'époque et qui suggérait que l'anasarque était une entité unique.

En 1932 : Diamond et ses collègues ont décrit une maladie caractérisée par l'anémie et la jaunisse qui était associée à l'érythroblastose et à l'hémolyse des globules rouges, bien que les caractéristiques cliniques aient été décrites, la cause et la pathogenèse étaient largement inconnues [8].

En 1938: Darrow a décrit le concept d'une réaction antigène-anticorps conduisant à l'ictère grave du nouveau-né [9].

En 1940 : Les travaux de Landsteiner et Weiner ont conduit à la découverte de l'antigène rhésus (Rh) exprimé à la surface des globules rouges [10].

En 1941 : Levine et associés ont décrit la physiopathologie de la maladie dans une série de cas impliquant cinq patients. Ils ont observé que les femmes Rh-négatives forment des anticorps contre les globules rouges Rh-positifs, et le passage transplacentaire de ces anticorps au fœtus peut conduire à l'érythroblastose fœtale [11].

En 1943 : Potter a été le premier à faire la distinction entre les AFPNI et les anasarques secondaires à l'érythroblastose fœtale, en décrivant un groupe de nourrissons atteints d'œdème généralisé qui n'avaient pas d'hépatosplénomégalie

ou d'érythropoïèse anormale. La description de Potter qui portait sur plus de 100 cas d'anasarque incluait deux séries de jumeaux dans lesquelles l'un avait l'anasarque et l'autre non, présentant ainsi la première description du syndrome transfuseur-transfusé [5].

La prévention de l'AFPI devrait attendre des décennies. William Pollack, en collaboration avec Vincent J. Freda et John G. Gorman, a mis au point une gamma-globuline à partir de sérum anti-D. Cette gamma-globuline a été administrée à des détenus RhD-négatifs qui ont ensuite échoué à développer des anticorps anti-D lorsqu'ils ont été exposés à des globules rouges RhD-positifs [12].

Au même moment, Finn et ses collègues étudiaient également la prévention potentielle de la maladie hémolytique Rh. Ils ont injecté des globules rouges Rh-positifs radio-marqués chez des hommes Rh négatif; ils ont pu démontrer que l'administration de gamma-globuline anti-D non seulement a entraîné l'enrobage de cellules Rh-positives par des anticorps mais aussi une destruction beaucoup plus rapide de ces cellules [13].

Plus tard, Hamilton a traité des femmes RhD-négatives après leur premier accouchement, et a montré que cette stratégie a empêché la formation d'anticorps anti-D au cours de la deuxième grossesse et a conduit à des résultats périnataux améliorés [14]. Un essai clinique multicentrique ultérieur dirigé par Pollack a conduit à une utilisation généralisée de l'immunoglobuline anti-D dans la pratique clinique [15].

Le travail de ces pionniers a aidé à l'élaboration des directives de pratique actuelles actuellement utilisées dans la plupart des pays du monde.

*II- Rappel physiologique
des échanges hydriques
foeto-maternels*

1- Eau fœtale [16] :

L'eau fœtale représente 90% de la masse totale fœtale à 12 semaines d'aménorrhée (SA), puis 85% à 28 SA.

1-1 Lieux des échanges hydriques entre le fœtus et sa mère :

Ils se font à travers des membranes placentaires et amniochoriales (ou ovulaires).

La membrane placentaire : (composé de trois couches tissulaires : trophoblaste, conjonctif et endothélium capillaire) est un lieu d'échange entre le sang maternel et le sang fœtal. Elle est aussi un lieu de synthèse. Son épaisseur décroît au cours de la grossesse, elle passe de 25 μm à 8 SA à 2 μm au terme de 40 SA.

Les membranes amniochoriales : sont un lieu d'échange entre le liquide amniotique (LA) et le compartiment maternel, elles sont aussi un lieu de synthèse. La prolactine facilite la sortie d'eau vers le compartiment maternel.

1-2 Mouvements hydriques :

Leurs mécanismes sont mal connus :

L'apport d'eau fœtale ne peut se faire par gradient osmotique materno-fœtal car l'osmolarité du plasma fœtal est stable et sensiblement identique à celle de l'adulte. Par contre, Seeds [16] en 1965 émet l'hypothèse qu'il suffirait d'une minime différence d'osmolarité au niveau de l'interface placentaire materno-fœtale pour obtenir une rétention hydrique.

La pression oncotique fœtale augmente au cours de la grossesse mais elle reste toujours inférieure à la pression oncotique maternelle. Elle ne peut suffire à expliquer la rétention hydrique. D'ailleurs, dans le cas de la cirrhose congénitale où la pression oncotique est très basse, l'anasarque est rare.

2- Liquide amniotique :

Le liquide amniotique a un volume variable. Jusqu'à 20 SA, son volume est corrélé au poids fœtal (220 à 500 ml).

Après 20 SA, son volume maximum se situe vers 32 à 36 SA, ensuite il diminue lentement puis rapidement vers la 40ème SA. Au 3ème trimestre, son volume est très variable, les normales se répartissent entre 250 et 2000 ml [17] .

Le liquide amniotique est la conséquence d'échanges hydriques entre le fœtus et la cavité amniotique et entre la cavité amniotique et l'organisme maternel.

2-1 Echanges avec le fœtus :

Ils se font au niveau : [18]

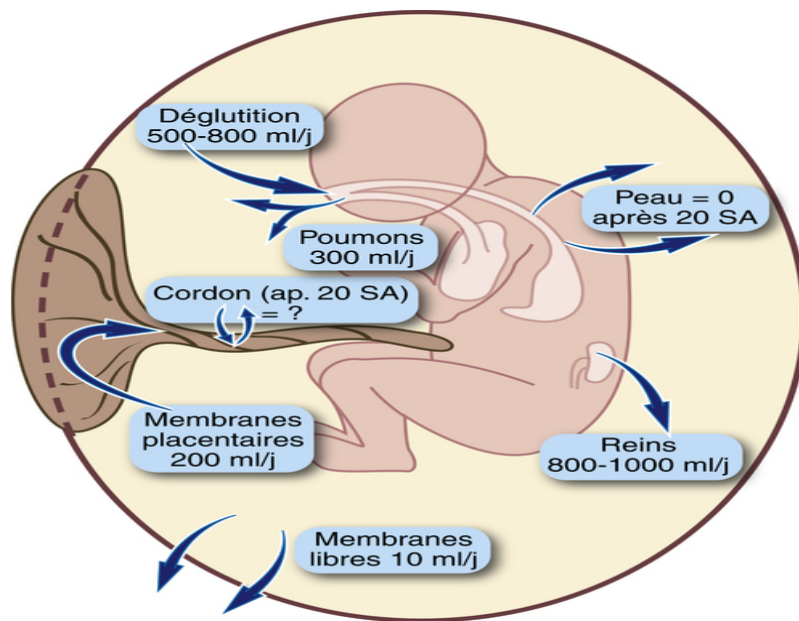


Figure 1: Physiologie du liquide amniotique.

➤ **De la peau :** qui est totalement perméable jusqu'à la kératinisation vers la 20ème SA. L'osmolarité est donc identique entre le sérum fœtal et le liquide amniotique.

➤ **Du rein :** par les mictions qui débutent vers 10-12 SA. L'urine fœtale est hypo-osmolaire car le pourcentage de réabsorption du sodium (98%) est supérieur à celui de l'eau (76 à 97%). La régulation de la diurèse fœtale est sous la dépendance des hormones du système rénine-angiotensine, de l'arginine vasopressive, du facteur natriurétique auriculaire fœtal, de l'aldostérone et des prostaglandines.

➤ **Des poumons :** il existe une sécrétion d'un liquide pulmonaire de composition différente du LA vers la 18ème SA, elle provient d'un transfert d'eau et d'électrolytes à travers l'endothélium des capillaires pulmonaires et de l'épithélium des espaces aériens terminaux. Sa production augmente avec l'âge gestationnel avec un maximum de 300 ml/24h au troisième trimestre. Le liquide s'accumule au niveau de l'arbre aérien, réalisant ainsi une pression hydrostatique nécessaire au développement de la taille des saccules et des alvéoles. Le liquide est mélangé au liquide amniotique par son excrétion lors des mouvements respiratoires fœtaux [17]. Sa régulation est inconnue.

➤ **De l'œsophage :** c'est le seul mode d'entrée du LA dans le fœtus, par l'intermédiaire de la déglutition qui débute vers 11 SA. Le volume dégluti augmente progressivement au cours de la grossesse passant de 2 à 7 ml/24 h à 16 SA à 500 ml/24h à terme. Sa régulation est aussi inconnue [18].

2-2 Echanges avec la mère :

Ils se font au niveau de la membrane amniochoriale. Ils sont encore plus mal connus.

Il existe un déficit osmotique du LA de 30 milliosmoles qui n'est pas expliqué par l'urine hypoosmolaire et par la sécrétion pulmonaire isotonique.

Le déficit ne peut se comprendre que par l'existence d'un transfert lent de l'eau qui serait favorisé par la prolactine limitant le transfert dans le sens opposé mère- fœtus [17].



III-Etiologies

Il existe deux grandes catégories d'anasarque : en effet, celle-ci peut être d'origine immunologique ou non immunologique selon la présence ou l'absence d'anticorps maternels dirigés contre les antigènes érythrocytaires du fœtus. Alors qu'il y a quelques années, on pensait que la majorité des anasarques fœtales étaient secondaire à une incompatibilité rhésus foeto-maternelle, on estime désormais au contraire que plus de 90% des cas d'anasarques sont non immunologiques [19].

1- Etiologies immunologique :

Elles sont représentées essentiellement par l'incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire (IFME).

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez la femme enceinte est une situation rare pouvant être à l'origine de graves conséquences chez le fœtus et le nouveau-né. La maladie hémolytique qui en résulte peut présenter des formes cliniques variées, allant d'une anémie avec hyperbilirubinémie néonatale modérée jusqu'à une atteinte fœtale majeure avec mort in utero par AFP.

Les progrès en biologie moléculaire ces dernières années ont permis d'améliorer le diagnostic des incompatibilités foeto-maternelles avec la mise en place du génotypage fœtal non invasif sur plasma maternel. De plus, l'évaluation de l'anémie fœtale par l'étude du pic de vélocité du flux sanguin de l'artère cérébrale moyenne a permis une meilleure prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle.

Cependant, des cas d'alloimmunisation persistent, du fait de l'échec de prévention anti-RH1 d'une part, mais également de l'absence d'immunoprophylaxie concernant les autres antigènes érythrocytaires [20-21].

1-1 Définition :

L'allo-immunisation fœto-maternelle se définit par la synthèse d'anticorps, dont les cibles sont les antigènes de groupes sanguins, en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.

Elle s'observe lorsque le fœtus est porteur d'un antigène érythrocytaire paternel absent des globules rouges maternels.

Elle entraîne alors une situation d'IFME : présence d'alloanticorps maternels transmis in utero sur les antigènes érythrocytaires du fœtus. [22-24]

Il existe deux grands types d'IFME : l'IFME ABO et l'IFME non ABO. L'incidence clinique des IFME n'est pas si rare puisqu'elle serait de 4 pour 1000 [21] naissances (en France) et elle serait de 0.4 to 2.7% dans le monde selon une étude réalisée en 2015 [25].

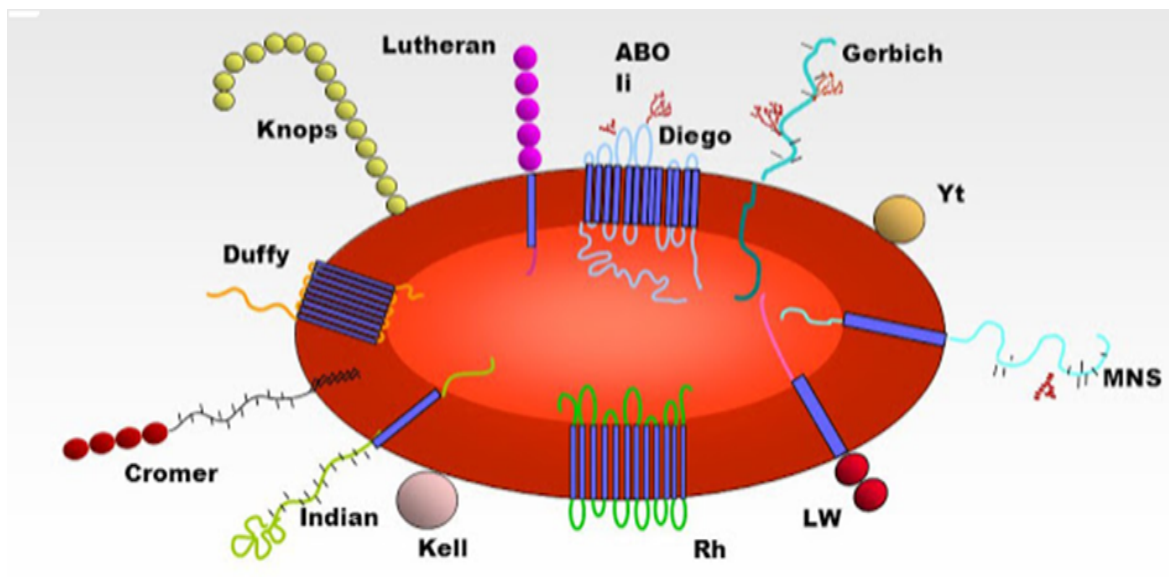


Figure 2 : Groupe sanguin sur GR

1-2 Facteurs favorisants [26] :

Cette situation se rencontre exceptionnellement en cas d'antécédents de transfusion sanguine non phénocompatible chez la mère, greffe d'organe, toxicomanie intraveineuse.

Mais surtout en cas de passage transplacentaire de cellules sanguines fœtales porteuses de l'Ag incompatible en cours de grossesse à l'occasion : métrorragies, fausse couche spontanée ou IVG, GEU, cerclage, choc abdominal, mort in utero, amniocentèse ou autre prélèvement invasif, version par manœuvre externe, accouchement.

1-3 Fréquence - Distribution géographique :

➤ L'IFME ABO :

C'est la plus fréquente des IFME. Environ 5% des nouveau-nés ont un Test Direct à l'Antiglobuline (TDA) positif relevant d'une IFME ABO et l'ictère hémolytique des IFME est dans plus de 50% des cas lié à l'incompatibilité ABO. En revanche, le risque d'ictère hémolytique avec hyperbilirubinémie sévère (supérieure à 340 μ moles/l) est faible, évalué à 0.5 à 2 pour 1000 naissances. Le rang de grossesse ne semble pas influencer sur la gravité de l'expression clinique et, sauf exception, l'IFME ABO n'est pas responsable d'anémie fœtale sévère.

➤ L'IFME non ABO :

Elles se distinguent classiquement en IFME anti-RH1 et IFME non anti-RH1.

Les IFME anti-RH1 arrivent en seconde position de fréquence avec une incidence en France de 0.9 pour 1000 naissances. Elles sont symptomatiques dans 50% des cas, dont un quart de formes sévères à manifestations anténatales s'exprimant pour moitié avant 34 semaines d'aménorrhées (SA) [27].

Les IFME non anti-RH1 représentent 0.5 pour 1000 naissances, dont une grande partie restera asymptomatique, sont, par ordre de fréquence décroissante, l'immunisation anti-K1 (Kell), l'immunisation anti-c., des allo-immunisations anti-C et anti-E sont très fréquemment associées à l'immunisation anti-D mais, dans ce cas, c'est toujours la sévérité de cette dernière qui fait le pronostic de l'affection. Enfin, de très nombreuses autres immunisations peuvent provoquer des anémies fœtales mais de manière beaucoup plus rare (M, Duffy, Kidd, etc.), ces derniers tendent toutefois à augmenter du fait de la systématisation de l'immuno-prophylaxie anti-D, avec également l'émergence d'allo-immunisations multiples [28] Tantaló et al.[29] ont décrit en 1990 le cas d'une maladie hémolytique fœtale due à 6 Ac.

➤ **Le gène RHD :**

Un phénotype D positif (D+) correspond à l'expression de l'antigène D,

Un phénotype D négatif (D-) à une absence d'expression antigène D.

Il existe différents mécanismes moléculaires conduisant à un phénotype D- et en fonction de l'origine géographique.

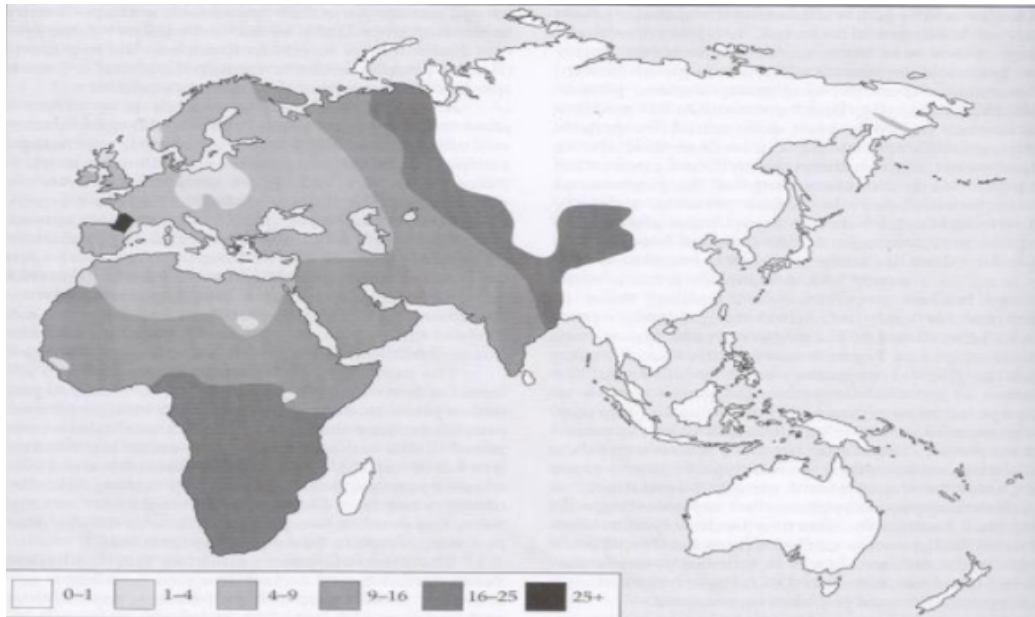


Figure 3 : Carte de fréquence du groupe sanguin Rh négatif [54]

- Chez les populations Européennes : [30]

Le phénotype D négatif est dû, en grande majorité, à une délétion du gène RHD à l'état homozygote, entre les 2 boîtes Rhésus.

- Chez les populations Africaines : [30]

2/3 des phénotypes D négatifs sont dus à la présence d'un gène RHD inactif appelé pseudogène RHD ou encore RHD. Il s'agit d'une duplication de 37pb en début de l'exon 4 conduisant à codon stop prématuré. Dans certains cas, le phénotype RHD- est dû à un gène RHD hybride RHDIIIa-CE (4-7)-D. Il s'agit d'une conversion génique conduisant à une absence d'antigène RHD et à un antigène RhC plus ou moins affaibli et partiel. En effet, les exons 4 à 7 du gène RHCE sont transférés dans le gène RHD proche de l'exon 2, permettant l'expression de la spécificité conformationnelle RhC.

- Chez les populations asiatiques : [30]

Le phénotype D négatif est très rare (1%). De plus, près de 30% des sujets asiatiques étiquetés D négatif seraient en fait D positif : phénotype Del. Ce phénotype est dû à un très faible nombre de sites antigéniques, parfois trop faible pour être détecté par les techniques sérologiques classiques.

Tableau n ° I : Proportion d'alloanticorps anti-D, tous les allo-anticorps de spécificité Rh et allo-anticorps d'autres spécificités identifiés dans diverses études et divers pays [30].

<i>Étude et pays d'étude</i>	<i>Nombre de femme enceinte présentant un anti-D d total de femme enceinte avec anticorps irrégulier</i>		<i>Nombre de femme enceinte présentant tous les types Rh de femme enceinte avec anticorps irrégulier</i>		<i>Nombre de femme enceinte présentant des Ac spécifique autre que Rh de femme enceinte avec Ac irrégulier</i>	
Al-Ibrahim et al (Arabie Saoudite)	12/26	46.15%	22/26	84.61%	04/26	15.38%
Gunduz et al (Turquie)	26/32	81.25%	28/32	87.50%	4/32	12.50%
Jeremiah et al (Nigeria)	0/17	00.00%	09/17	52.94%	8/17	47.00%
Pahuja et al (Inde)	40/45	88.88%	40/45	88.88%	5/45	11.11%
Devi et al (Inde)	8/9	88.88%	8/9	88.88%	1/9	11.11%
L .Foudoulaki- Paparizos et al (Grèce)	8/39	20.51%	18/39	46.15%	21/39	53.84%
Jophy Varghese et al (Inde)	30/79	37.97%	31/79	39.24%	48/79	60.75%
Hassan et al (Malaisie)	3/30	37.97%	17/30	56.66%	13/30	43.33%
Velvoka et al (Macédoine)	132/216	61.11%	164/216	75.92%	52/216	24.07%
Karim et al (Pakistan)	4/20	20.00%	7/20	35.00%	13/20	65.00%

2- Etiologies non immunologique :

2-1 Fréquence :

Un nombre croissant de troubles peuvent mener à l'AFPNI. Une analyse systématique a récemment examiné un total de 225 articles pertinents décrivant 5 437 cas individuels d'AFPNI. Tous ces cas ont par la suite été affectés à l'une des catégories diagnostiques suivantes :cardiovasculaire (21,7 %), hématologique (10,4 %), chromosomique (13,4 %), syndromique (4,4 %), dysplasie lymphatique (5,7 %), erreurs innées du métabolisme (1,1 %), infections (6,7 %), thoracique (6,0 %), malformations des voies urinaires (2,3 %), tumeurs extra- thoraciques (0,7 %), syndrome transfuseur-transfusé ou placentaire (5,6 %), gastro-intestinal (0,5 %), divers (3,7 %) et idiopathique (17,8 %) [31].

Les taux d'incidence rapportés, varie en fonction de l'étude. Ainsi :

- Les études qui se concentrent sur la présentation fœtale précoce de l'anasarque à l'âge post-conceptuel de la gestation de moins de 24 semaines ont constaté que des anomalies chromosomiques, comme le syndrome de Tourneur et des trisomies 13, 18 et 21, contribuent 32 %-78 % de tous les cas de l'anasarque [5].
- Pour des fœtus dont l'anasarque devient évidente après la gestation de 24 semaines, des causes cardiovasculaires et thoraciques sont les plus répandue, avec des taux s'étendant entre 30 % et 50 % [5].
- Les études de l'Asie ont noté un pourcentage plus haut de cas de causes hématologiques, probablement à cause des taux plus hauts d' α -thalassémie dans la population [5].

- Une revue d'études récente publiées entre 2008 et 2013 suggère un changement potentiel dans les étiologies de l'anasarque non immunologique comparé aux études publiées entre 1979 et 2008. Ces études plus récentes ont rapporté un taux plus haut d'étiologies lymphatiques (15 % comparés avec 5.7 % dans les anciennes études) et un taux réduit d'étiologies thoraciques ou chromosomiques. La fréquence d'anasarque idiopathique est restée constant entre 18 % et 20 % des cas.) [5].

2-2 Anomalies fœtales :

Elles représentent le groupe le plus important. Les cinq étiologies les plus fréquentes sont : les causes cardiovasculaires, les anomalies chromosomiques, les causes hématologiques, les causes pulmonaires et les causes infectieuses.

2-2-1 Causes infectieuses : 6.7%

L'AFPNI peut résulter d'effets sur la moelle osseuse (parvovirus, cytomégalovirus [CMV], toxoplasmose), le myocarde (adénovirus, coxsackie, CMV, conduisant à une insuffisance cardiaque congestive), l'endothélium vasculaire (dommages capillaires hypoxiques causant des fuites de protéines), ou par une septicémie écrasante avec hépatite et diminution de la production de protéines (syphilis).

En plus de l'anasarque, les signes d'infection comprennent des calcifications du péricarde ou du cerveau, ainsi qu'une ventriculomégalie. Le parvovirus B19 est responsable de jusqu'à 27% des cas d'AFNI [32].

Nous avons fait le choix de traiter 5 infections pour lesquelles la stratégie diagnostique est spécifique à la grossesse : infection au parvovirus B19, infection au cytomégalovirus, la Toxoplasmose, la varicelle et la rubéole.

2-2-1-1 Parvovirus B19 :

2-2-1-1-1 Historique :

Le parvovirus B19 est le seule parvovirus pathogène pour l'espèce humaine, il a été découvert de façon fortuite en 1975 par Yvonne Cossart et al, lors de la recherche systématique de l'AgHBs dans des sérums de donneurs de sang [33].

La manifestation majeure de l'infection à parvovirus B19 chez les sujets sains est décrite par Anderson et al. en 1983: il s'agit de l'érythème infectieux ou Cinquième maladie. Ce n'est que trois ans après la découverte de son rôle pathogène pour l'Homme qu'ont été décrits les premiers cas d'atteinte fœtale [34].

2-2-1-1-2 Structure virale :

Le parvovirus B19 humain est un érythrovirus, de la famille des *Parvoviridae*, sous-famille des *Parvovirinae*, genre *Erythrovir*.

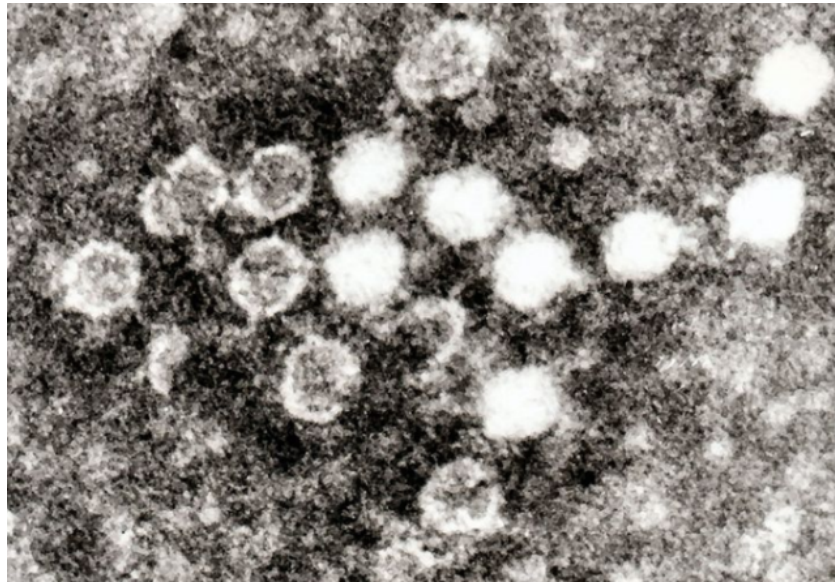


Figure 4: Microscopie électronique du Parvovirus B19 coloré négativement dans le sang.
Chaque particule virale a un diamètre d'environ 25 à 30 nM

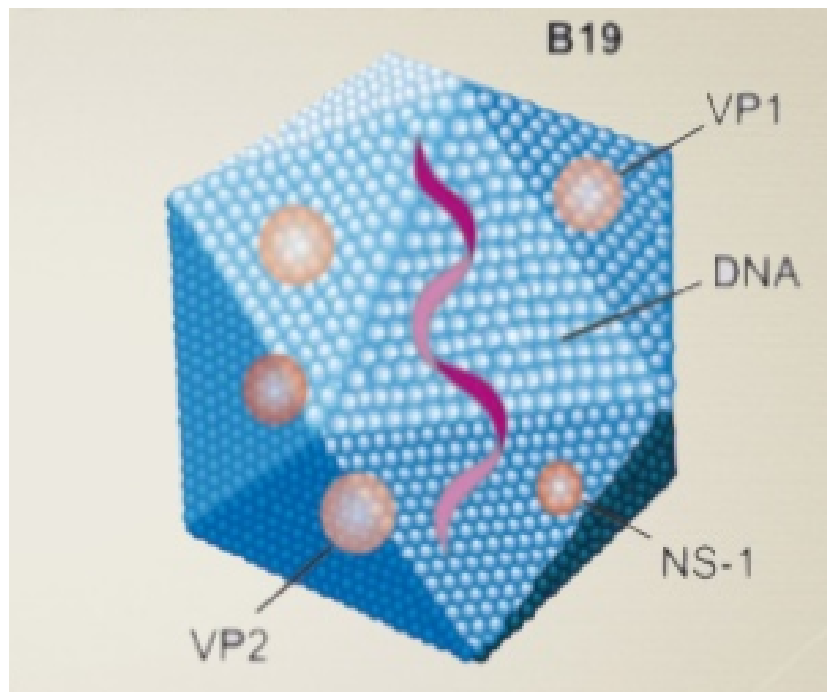


Figure 5 : Structure du virus B19

Il s'agit d'un virus nu mesurant 20 nm, comportant une capside icosaédrique porteuse de deux protéines, VP1 et VP2 (95 %), et dont le génome est de type ADN monocaténaire linéaire comportant 5 594 nucléotides de polarité positive ou négative. Ses extrémités forment chacune une épingle à cheveux par autohybridation sur 364 nucléotides au niveau de séquences répétées inversées (elles sont nécessaires à la réplication virale qui se produit dans les noyaux des cellules hôtes) [35].

C'est un virus stable qui conserve son pouvoir infectieux après une incubation de 16 heures à 60°C. Il est résistant à la chaleur et à certains détergents [33].

Le tropisme est surtout érythrocytaire, myocardique et endothélial [34].

2-2-1-1-3 Transmission :

La transmission du virus est essentiellement aérienne par les sécrétions respiratoires ou de contact entre les mains et la bouche.

Elle peut également avoir lieu lors d'une transplantation, au décours d'une transfusion sanguine ou par voie transplacentaire [34].

2-2-1-1-4 Facteurs favorisants :

40 à 50 % des femmes en âge de procréer n'ont jamais été infectées par le Parvovirus B19 et sont donc susceptibles de présenter une primo-infection pendant la grossesse. Le risque est d'autant plus important qu'elles sont en contact avec des enfants en bas âge [31] :

- les patientes multipares ;

- les puéricultrices ;
- les professeurs des écoles ;
- les animatrices...

2-2-1-1-5 Fréquence - Répartition géographique :

Pour des femmes séronégatives, le risque d'être infectés par le Parvovirus B19 varie de 1 % en période non épidémique à 13 % en période épidémique.

Ce risque est réduit de moitié environ chez les femmes nullipares et chez celles qui ne travaillent pas.

Au total, la fréquence moyenne de la séroconversion à Parvovirus B19 en cours de grossesse – toutes femmes confondues – est estimée à 1/400 [31].

Il existe trois génotypes du virus B19, dont la séquence nucléotidique diffère d'environ 13 à 14%; les génotypes 1 et 2 se trouvent en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays occidentaux, tandis que le génotype 3 se limite à l'Afrique subsaharienne et à l'Amérique du Sud [35-37-38].

Des séquences de génotype 1 et 2 ont été trouvées dans des tissus d'individus infectés de façon persistante, bien que la détection de génotype 2 était strictement limitée à ceux nés avant 1973, indiquant que la circulation de ce génotype avait cessé en Finlande et en Allemagne après cette date [39]. Une restriction similaire du génotype 2 à ceux nés avant 1963 a été trouvée chez des sujets d'une étude menée à l'Ecosse [40], ce qui indique une certaine similitude dans les réseaux de transmission et la dynamique de B19 sur de vastes régions d'Europe.

2-2-1-2 Cytomégalovirus :

2-2-1-2-1 Structure virale [41] :

CMV appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous famille des *β -herpesvirinae*, genre *Cytomegalovirus*.

Il est composé d'ADN double brin linéaire, d'une capside icosaédrique, d'un tégument et d'une enveloppe issue des membranes internes des cellules infectées. Sa spécificité d'espèce est stricte.

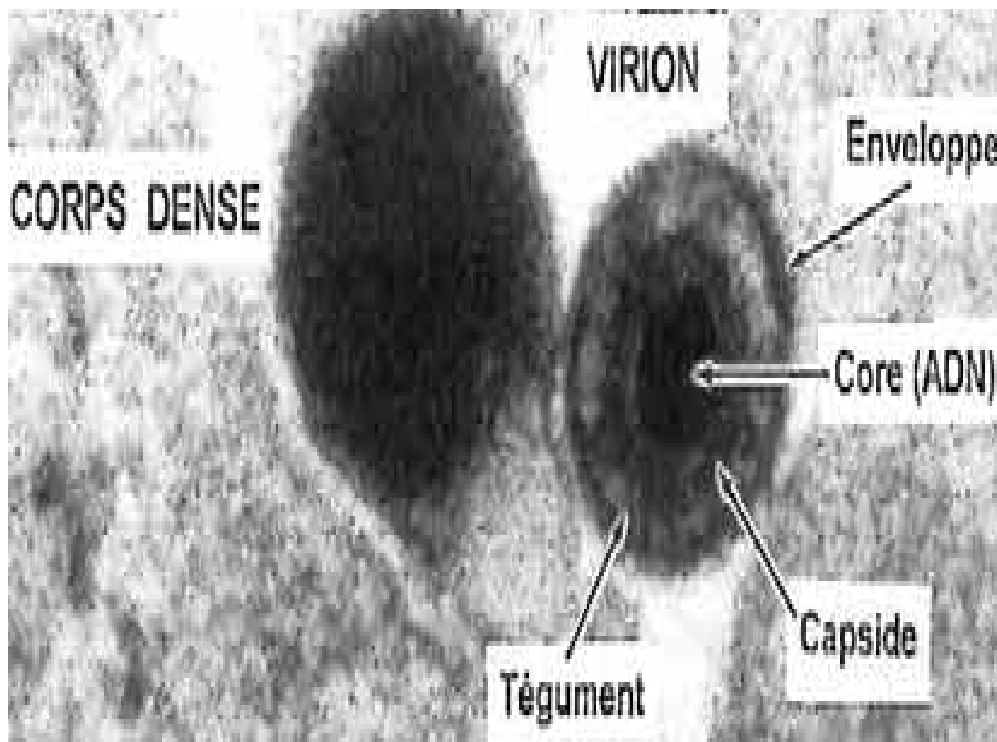


Figure 6 : Structure du cytomégalovirus au microscope électronique ,

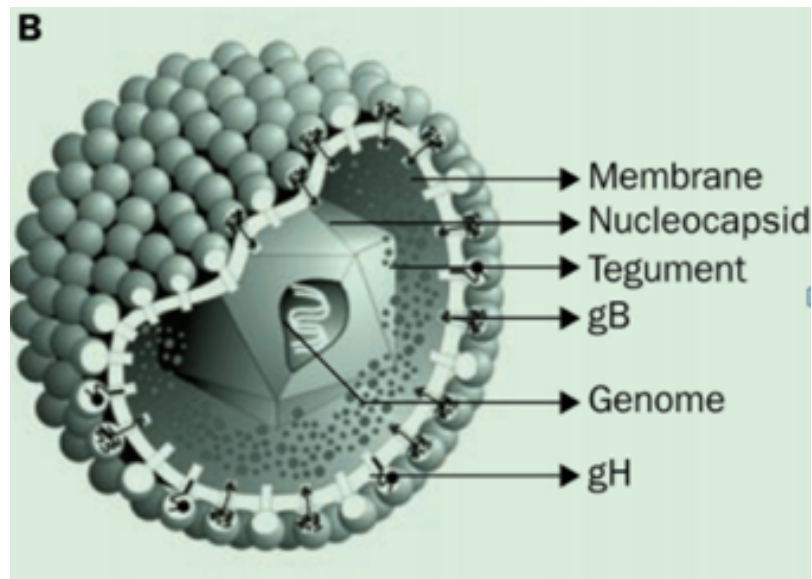


Figure 7 : Structure du cytomégalovirus,

La capacité la plus remarquable de cette famille de virus est de produire des infections latentes et persistantes (Des réactivations endogènes ou des réinfections à partir d'une autre souche virale peuvent survenir).

2-2-1-2-2 Transmission [42-43] :

L'homme est le seul réservoir de cette endémie.

CMV est un virus enveloppé donc fragile, la transmission interhumaine se fait alors par contacts intime avec exposition aux sécrétions corporelles (urines, lait, larmes, sécrétions oropharyngées, sécrétions génitales, sang, etc), des objets contaminés, plus rarement par transfusion. Le virus reste présent de façon prolongée sur les supports (plusieurs heures sur les mains, les jouets, la vaisselle, le linge).

La transmission maternofoetale est hématogène, soit en cas de primo-infection maternelle, soit aussi, mais très rarement, en cas de récurrence infectieuse maternelle (réactivation ou réinfection).

2-2-1-2-3 Facteurs favorisants [44] :

La population à risque est faite de professionnels en contact avec les enfants ou avec les malades à risques (puéricultrices, institutrices, crèches, service de réanimation ou de pédiatrie, de greffe),

L'âge de contamination est souvent moins de 20 ans.

Les antécédents de maladie sexuellement transmissible ou d'une infection à CMV chez l'un des partenaires constituent des facteurs de risque de contamination.

Le bas niveau socio-économique.

2-2-1-2-4 Fréquence- Répartition géographique :

La séroprévalence de l'infection à CMV chez l'adulte est retrouvée à des taux qui varient de 25 à 100 % en fonction du pays, du statut socio-économique, de la profession, de la parité, de l'âge et de l'origine ethnique [45, 46]. En France, cette séroprévalence se situe aux alentours de 50 % [47-48].

L'incidence de l'infection à CMV chez des femmes enceintes antérieurement séronégatives varie dans la littérature entre 0,5 et 4 %.

Selon les études, la transmission de la mère au fœtus en cas de primo-infection serait de 30 à 45 % au 1er trimestre de la grossesse, de l'ordre de 45 % au 2e trimestre [49, 50], et de 75 à 80 % au 3e trimestre.

Parmi les nouveau-nés infectés, plus de 90 % sont asymptomatiques. Cependant au cours des années suivantes, 5 à 15 % d'entre eux auront des séquelles cérébrales et/ou une surdité [51].

La séroprévalence du CMV varie selon les régions géographiques :

- Les pays en développement comme l'Afrique, l'Asie et l'Amérique du Sud contractent le virus très tôt.
- En revanche, des études menées en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Australie ont montré des taux de séroprévalence du CMV plus faibles chez les enfants et les jeunes adultes.

La séroprévalence du CMV a gardé cette même répartition géographique au fil des décennies [52].

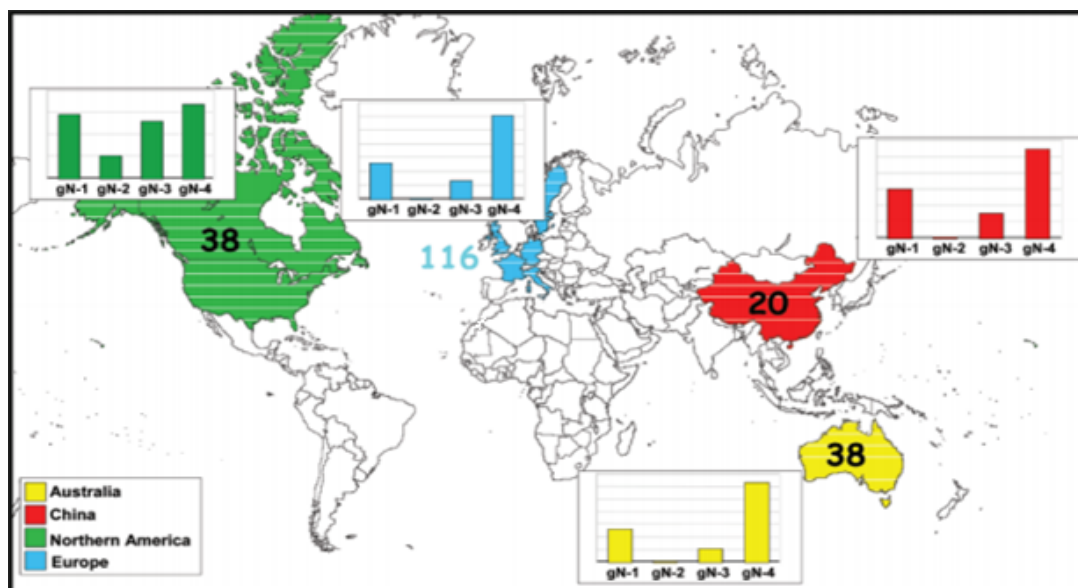


Figure 8: Carte mondiale montrant les pays où cette étude a été menée collectés. Les histogrammes représentent les fréquences génotypiques de chaque variant gN dans ces pays [53].

Les variantes gN-1, gN-3 et gN-4 et leurs sous-groupes étaient détectables dans les quatre zones géographiques, avec des fréquences différentes d'une zone à l'autre.

Par contre le génotype le plus rare ; gN-2, était bien représenté en Amérique du Nord et détectable dans l'Europe, mais non identifié en Chine ou en Australie [53].

2-2-1-3 *Toxoplasma gondii* :

2-2-1-3-1 Structure parasitaire :

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire appartenant au phylum des *Apicomplexa*, et il est l'agent de la toxoplasmose.

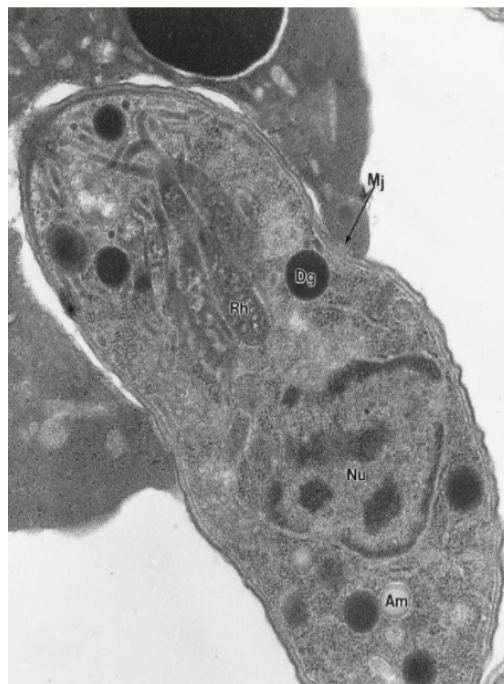


Figure 9 : Structure de *T.gondii* au microscope électronique.

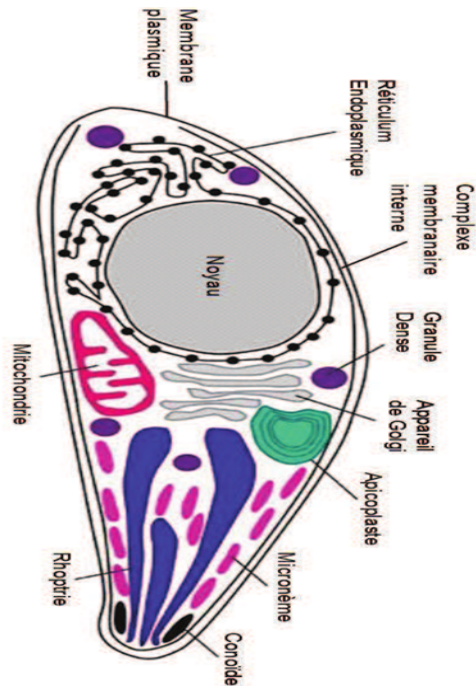


Figure 10: Structure de *T.gondii* .

T. gondii est constitué d'une cellule polarisée de forme arquée, d'environ 8 micromètres de long par 3 micromètres de large. *T. gondii* est un eucaryote unicellulaire haploïde.

Comme toute cellule eucaryote, *T. gondii* possède toute la machinerie nécessaire à la synthèse et au transport de protéines. Ceci comprend un noyau, un réticulum endoplasmique périnucléaire, un appareil de Golgi réticulé ainsi qu'un appareil mitochondrial.

Sa prolifération est obligatoirement intracellulaire car il dépend de la cellule-hôte pour un certain nombre de nutriments essentiels pour lesquels il ne dispose pas de voie métabolique propre [55].

2-2-1-3-2 Transmission [56-60] :

Seuls le chat et les félidés sauvages constituent les hôtes définitifs de *T. gondii*.

La contamination humaine est liée au cycle parasitaire qui fait intervenir un hôte définitif (le chat) chez lequel se produit une multiplication sexuée du parasite, et de nombreux hôtes intermédiaires qui peuvent l'héberger le parasite sous sa forme asexuée (tous les êtres à sang chaud).

La contamination survient après ingestion d'aliments souillés (légumes) par les déjections de chats contenant des oocystes (issus de la multiplication sexuée) ou après ingestion de viande contenant des kystes (formes de résistance chez l'hôte intermédiaire), ce mode de transmission étant le plus fréquent.

La transmission maternofoétale du parasite s'effectue selon la séquence : toxoplasmose maternelle acquise, parasitémie, infection placentaire, puis parasitémie fœtale. L'infection maternelle est nécessaire à l'atteinte congénitale, mais si le placenta est un véritable réservoir avec fréquemment une placentite, la libération du parasite est inconstante, la transmission transplacentaire des parasites se produit dans environ 30 % des séroconversions maternelles, tous termes de grossesse confondus [56].

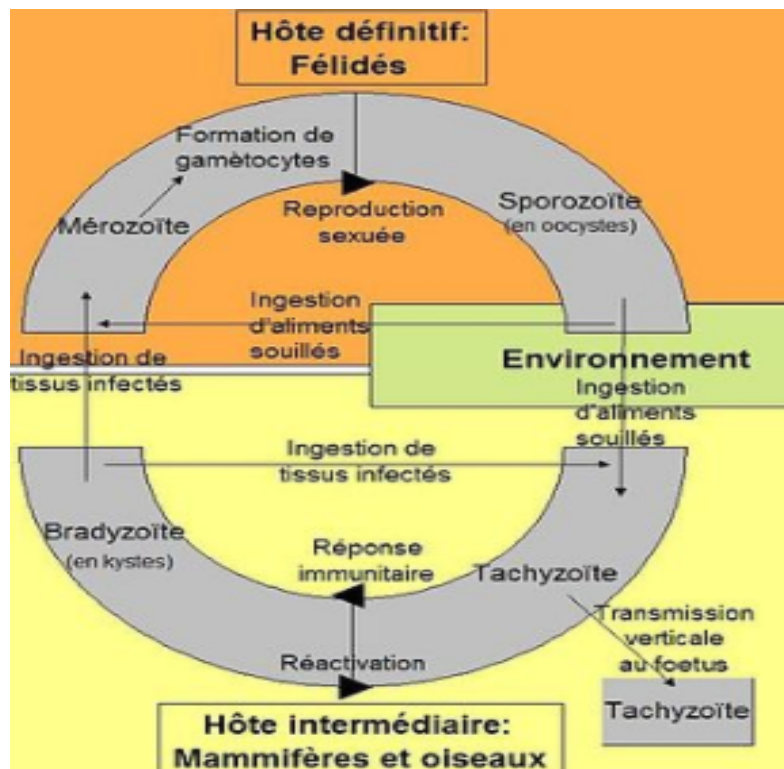


Figure 11 : Cycle vital de *T.gondii* [61].

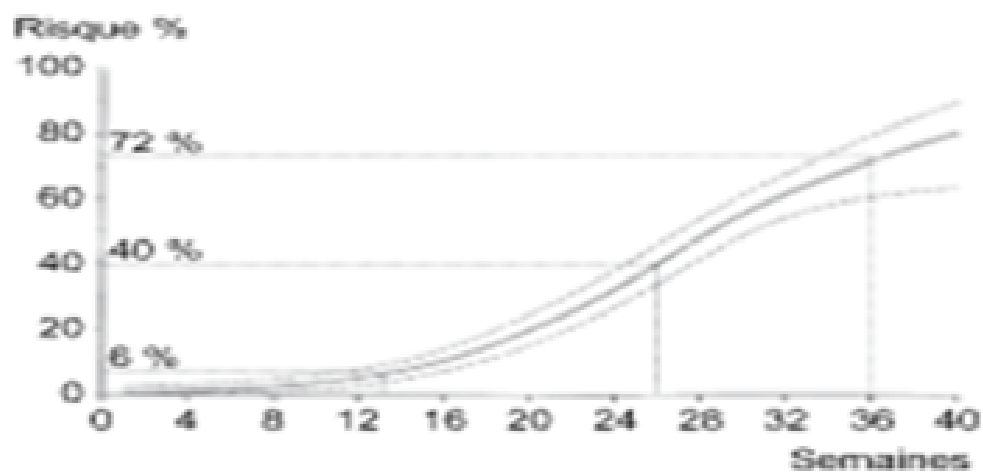


Figure 12 : Risque d'infection congénitale selon le terme lors de l'infection maternelle [60].

Le risque de transmission maternofoetale du parasite est d'autant plus élevé que l'infection survient tardivement pendant la grossesse. Évalué à 6 % à 13 semaines de grossesse, ce risque augmente progressivement pour atteindre environ 70 % à 36 semaines, avec un risque global estimé à 29 % [57].

À l'inverse, la gravité de l'atteinte diminue avec le terme. Les réinfections ne sont que très exceptionnellement à l'origine de toxoplasmose congénitale.

2-2-1-3-3 Facteurs favorisants [60] :

L'ingestion du parasite est le mode d'infection essentiel dans la toxoplasmose humaine. Elle a deux sources selon le stade parasitaire considéré :

- Des toxoplasmes enkystés dans de la viande crue ou insuffisamment cuite,
- Des oocystes, formes de résistance du parasite, disséminés avec des déjections de chat dans l'environnement, et ingérés avec des denrées alimentaires d'origine végétale, de l'eau, ou après un contact avec la terre.

Chez la femme enceinte, trois facteurs de risque essentiels sont significativement associés, par analyse multivariée, à la survenue d'une toxoplasmose :

- La consommation de viande mal cuite,
- Une hygiène incorrecte pour le lavage des mains ou des instruments de cuisine,
- La consommation de crudités lors de repas pris à l'extérieur du domicile.

Le chat n'apparaît pas clairement comme étant pourvoyeur d'infection lors de sa présence au foyer, le risque lié à la manipulation des litières étant probablement mieux connu et mieux contrôlé par les femmes non immunisées que celui lié à l'alimentation.

2-2-1-3-4 Fréquence - Répartition géographique :

De façon globale, environ un tiers de la population mondiale est infectée par le parasite [62].

- Dans certains pays, surtout les pays chauds et humides, on estime que près de 95% de la population a déjà été infectée par *T.gondii*.
- En Amérique du nord, entre 20 et 40% de la population a été exposée au parasite de la toxoplasmose.
- En France la prévalence de la toxoplasmose a diminué régulièrement depuis 40 ans. Elle serait d'environ 40 à 45 % [63].

Environ 0,03% des femmes enceintes transmettraient la toxoplasmose à leur enfant, de toutes formes confondues, le risque est évalué à 1 à 2 nouveau-nés atteints pour 1 000 naissances [64] et moins d'un enfant sur 30 000 présenteraient les symptômes de la maladie [65].

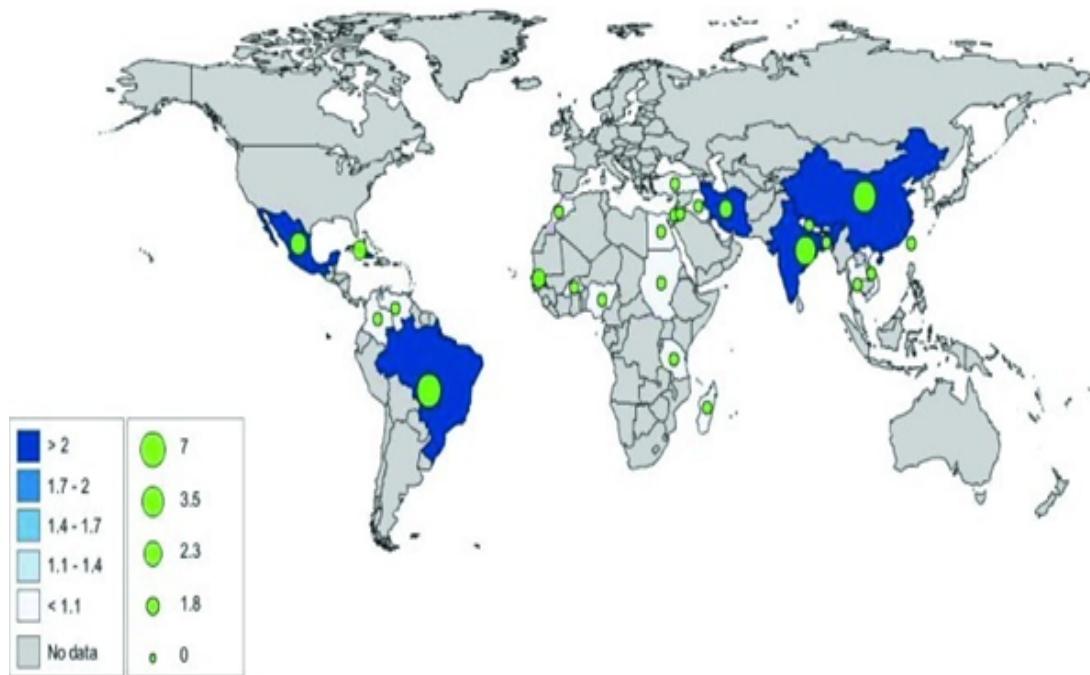


Figure 13: Répartition géographique des études (n = 49) rapportant la prévalence de l'infection maternelle par *Toxoplasma gondii*; "Pas de données" dans la légende ne concerne que les pays à revenu faible ou intermédiaire, les données provenant des pays à revenu élevé n'ayant pas fait l'objet de cette étude [66].

Tableau n° II. Incidence mondiale et charge de la toxoplasmose congénitale,
par région de l'organisation mondiale de la santé [67].

Region	Incident cases (95% CI)	Incidence ^a (95% CI)
AFR D	26 500 (24 300–30 100)	2.0 (1.8–2.3)
AFR E	37 000 (33 900–41 000)	2.4 (2.2–2.5)
AMR A	2940 (2360–3540)	0.6 (0.5–0.8)
AMR B	15 300 (13 100–17 800)	1.8 (1.5–2.0)
AMR C	5077 (4225–6792)	3.4 (2.5–4.1)
EMR B	8450 (6950–9530)	2.5 (2.1–2.9)
EMR D	26 300 (21 200–31 200)	2.2 (1.7–2.6)
EUR A	2170 (1900–2896)	0.5 (0.4–0.6)
EUR B	5200 (4500–6090)	1.5 (1.3–1.7)
EUR C	4200 (3700–4800)	1.6 (1.4–1.8)
SEAR B	6430 (4240–8600)	1.3 (0.9–1.7)
SEAR D	25 400 (20 700–30 700)	0.8 (0.7–1.0)
WPR A	960 (720–1200)	0.6 (0.5–0.8)
WPR B	24 200 (20 500–28100)	1.1 (0.9–1.3)
Total	190 100 (179 300–206 300)	1.5 (1.4–1.6)

AFR : Région africaine ;

AMR : Région Amériques;

EMR : Région de la Méditerranée orientale;

EUR : Région Européen ;

SEAR : Région de l'Asie du Sud-Est;

WPR : Région du Pacifique occidental.

CI : intervalle crédible;

a Per 1000 live births.

2-2-1-4 Virus varicelle-zona :

2-2-1-4-1 Structure viral [68] :

Le *virus varicelle-zona* (VZV) est un des 8 Herpesvirus qui infectent l'homme.

Il appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, genre *Varicellovirus*.

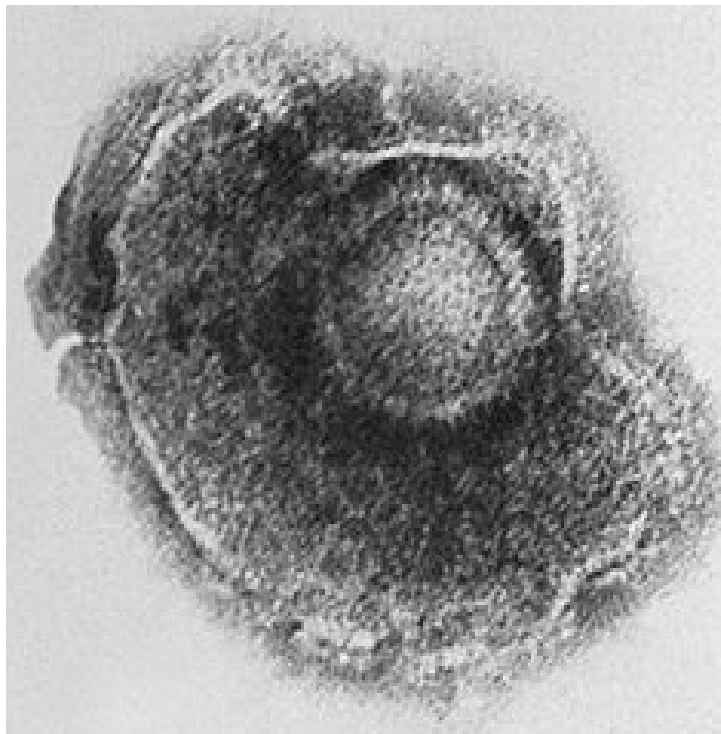


Figure 14: Structure du VZV au microscope électronique.

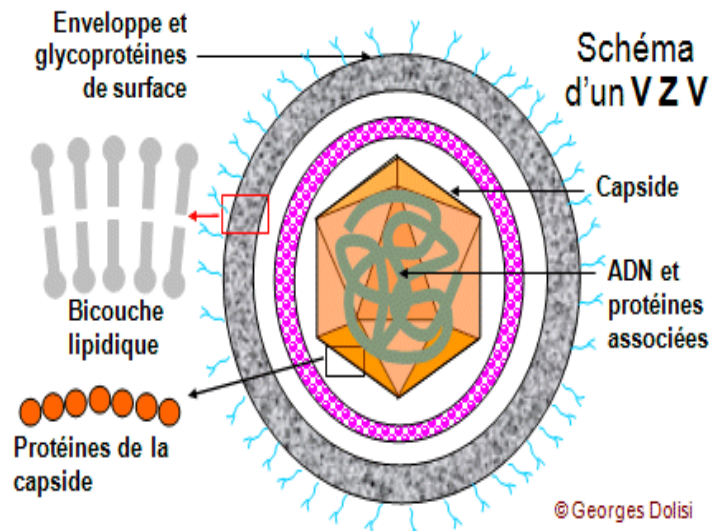


Figure 15: Structure du VZV.

Ce virus enveloppé de diamètre de 200nm est recouvert d'un péplos dont les glycoprotéines ont un rôle primordial pour l'interaction avec les récepteurs cellulaires.

La capside est icosaédrique et plusieurs protéines forment entre la capside et l'enveloppe le 'tégument' qui n'existe que chez les *Herpesviridae*.

Le génome d'ADN bicaténaire de 125kpb codant 71 gènes est le plus petit des *Herpesviridae*.

2-2-1-4- 2 Transmission [68-71] :

Il s'agit d'un virus strictement humain.

Tous les *Herpesviridae* présentent la propriété biologique particulière d'entrer en latence dans certains types de cellules après la primo-infection (qui confère une immunité définitive) et de présenter des manifestations récidivantes.

Dans le cas du VZV, le premier contact avec le virus correspond à la varicelle et, après une période de latence dans les ganglions sensoriels, la réactivation correspond à la manifestation récidivante le zona. C'est un virus neurodermotrope.

Le VZV est très contagieux et se répand facilement. Une personne contaminée pourra en infecter 10 à 12 autres. La varicelle est transmissible 1 à 2 jours avant l'apparition de l'éruption cutanée et environ 3 à 4 jours après l'éruption.

La transmission virale est interhumaine, d'une part à partir des vésicules cutanées de varicelle ou de zona, et d'autre part par inhalation de gouttelettes respiratoires projetées par le sujet atteint de varicelle. La transmission maternofoétale est possible à travers le placenta durant toute la grossesse, mais le taux de transmission verticale varie selon le terme.

2-2-1-4- 3 Facteurs favorisants :

Les facteurs augmentant le risque de développer un zona après une varicelle sont :

- L'âge avancé
- Le sexe féminin : la fréquence du zona est 1,3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes.
- Une défaillance des défenses immunitaires: du fait d'une maladie comme un cancer ou le sida, d'une transplantation d'organe ou d'un traitement comme les chimiothérapies anticancéreuses.

2-2-1-4- 4 Fréquence- Distribution géographique :

La varicelle est une maladie quasi obligatoire de l'enfance. De ce fait, seules 5 % des femmes en âge de procréer sont séronégatives.

Cette séroprévalence varie selon les pays mais excède 90 % dans la plupart des pays occidentaux [72,73].

L'incidence de la varicelle pergravidique est de l'ordre de 0,7 pour 1 000 grossesses [69] dans les pays occidentaux. L'incidence du zona en cours de grossesse est estimée à 1,5/10 000 [70].

Le risque de varicelle congénitale est lié au terme de l'infection maternelle. Enders et al. [71], dans une vaste étude prospective de 1 739 cas de varicelle pergravidique, ont montré que le risque est le plus élevé entre 13 et 20 SA. Les auteurs montrent ainsi que, lors d'une varicelle maternelle survenant entre 0 et 36 SA, au moins 7 % des fœtus sont contaminés, 1,2 % des fœtus dont les mères sont infectées avant 20 SA font un syndrome de varicelle congénitale et 0,8 % font un zona dans la première année de vie



Figure 16 : Emplacements de clades VZV sélectionnés [74].

Les isolats de VZV provenant du monde entier sont relativement homogènes. L'analyse des polymorphismes mononucléotidiques ont abouti à la division des isolats de VZV en cinq clades majeurs avec des distributions géographiques distinctes. La lente évolution de ce virus, qui a débuté il y a environ 100 000 ans, est compatible avec le fait que l'homme est son seul hôte connu et avec la migration des humains d'Afrique vers les autres continents.

Clade 1	Clade 2	Clade 3	Clade 4	Clade 5
E1/C/A	J/J/B	E2/B/D	M2/J/C	M1/A/--
11 complete sequences	1 complete sequence	4 complete sequences	2 complete sequences	1 complete sequence
Dumas, MSP	pOka	03-500, HJ0	DR, 8	Ca123

Figure 17 : Les clades viraux fréquemment rencontrés dans certaines régions du monde [74].

La figure 16 montre des clades viraux fréquemment rencontrés dans certaines régions du monde. Les clades 1 et 3 sont communs en Europe et en Amérique du Nord; le clade 2 est observé en Asie, incluant notamment le Japon; Le clade 5 est commun en Inde et en Afrique. Clade 4 est présent en Europe et dans d'autres régions (non représenté) [74].

2-1-5 Rubella virus :

2-2-1-5-1 Structure :

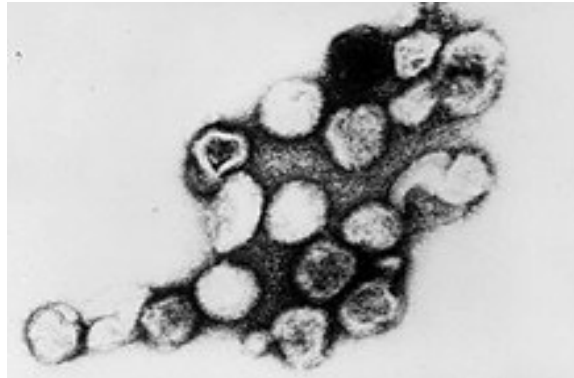


Figure 18: Structure du virus de la rubéole au microscope électronique.

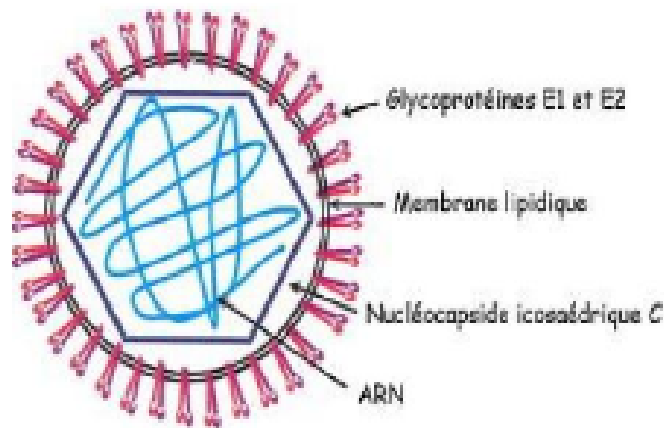


Figure 19: Structure du virus de la rubéole.

Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Rubivirus* dont il est le seul membre [75].

L'observation au microscope électronique montre un aspect sphérique de 60 à 70 nm de diamètre, possède une capsid (C), icosaédrique, de 30 nm de diamètre, renfermant un acide ribonucléique (ARN) simple brin à polarité positive, et une enveloppe lipidique portant des spicules de 6–8 nm constituées de glycoprotéines (E1 et E2) [76].

2-2-1-5-2 Transmission :

L'homme est le seul réservoir du virus.

Le virus se propage par contacts interhumains directs. Il est transmis par les microgouttelettes salivaires d'un sujet infecté, la contagiosité est de 8 jours avant et 8 jours après l'éruption. Ou par transmission materno-fœtal lors de la virémie maternelle.

Les sources de la contagion : elles sont soit

- Les rubéoleux pendant une semaine avant et après l'éruption.
- Les nouveaux nés infectés pendant 6 mois (car les nourrissons restent contagieux pendant 6 mois à un an).

2-2-1-5-3 Facteurs favorisants :

Ne pas avoir reçu le vaccin contre la rubéole.

Voyager dans un pays en voie de développement où la maladie est présente sans avoir reçu le vaccin contre la rubéole.

2-2-1-5-4 Fréquence - Distribution géographique :

La rubéole a considérablement reculé dans les pays qui ont introduit la vaccination (130 pays en 2009). Les chiffres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en témoignent : 670 894 cas ont été signalés en 2000 par 102 pays et 121 344 cas par 167 pays en 2009. Ce qui correspond à une diminution de 82 %. En ce qui concerne les syndromes de rubéole congénitale, le nombre total de cas notifiés en 2009 par 123 pays était de 157 [77].

Il faut toutefois savoir que de 20 à 50 % des cas de rubéole passent inaperçus et ne sont donc pas détectés,



Figure 20: Distribution géographique du virus de la rubéole dans le monde entre 1995 et 2005 [78].

D'après l'analyse du gène E1 viral, il existe deux génotypes du virus de la rubéole: le génotype I présent en Europe, en Amérique du Nord et en Asie; Le génotype II présent en Chine, en Israël et en Corée et semble coexister avec les virus de génotype I dans ces pays.

Bien que ces génotypes diffèrent de 7 à 11% au niveau des nucléotides, ils ne diffèrent que de moins de 3% au niveau des acides aminé et sont du même sérotype.

Il existe encore de vastes régions du monde où aucun isolat de virus de la rubéole n'a été analysé (Afrique, Australie et la majeure partie de l'Asie continentale) et il pourrait y avoir des génotypes supplémentaires ainsi que des clades géographiques non reconnus des génotypes I et II [78].

2-2-1-6- Autres Infection:

- Infections à Herpès simples virus
- Syphilis

- Infections à coxsackies
- Listériose
- Maladie de chagas
- Hépatite et leptospirose

L'incidence des viroses semble en augmentation en raison des progrès en matière de virologie appliqués au fœtus.

2-2-2 Anomalies cardiovasculaires : 21,7%

2-2-2-1 Troubles du rythme [79] :

- Les tachycardies supraventriculaires fœtales : la plus fréquente étant la tachycardie supraventriculaire par rythme réciproque, puis le flutter auriculaire, la fibrillation auriculaire et la tachycardie atriale aortique.
- Les blocs auriculoventriculaires congénitaux : ils sont associés dans un cas sur trois à une malformation cardiaque. En cas d'absence, il faut rechercher une connectivite maternelle.
- Les troubles du rythme ont été découverts grâce à l'enregistrement tocographique, dans les séries anciennes, le diagnostic étiologique était basé essentiellement sur l'examen anatomopathologique, les troubles du rythme étaient donc ignorés et entraient dans le cadre des anasarques idiopathiques. De plus, certaines anasarques seraient dues à des troubles du rythme intermittents qui sont rarement diagnostiqués.

2-2-2-2 Malformations cardiaques avec ou sans trouble du rythme [80] :

- Défects septaux : agénésie du septum interventriculaire communication interventriculaire (CIV), communication interauriculaire (CIA), communication atrio-ventriculaire (CAV).
- Transposition des gros vaisseaux
- Hypoplasie du ventricule gauche
- Sténose aortique
- Anomalie d'Ebstein
- Fermeture prématurée des shunts fœtaux : du canal artériel avec hypoplasie pulmonaire (rôle de l'indocid) du canal de Botal.
- Cardiopathie complexe : Tétralogie de Fallot, atrésie cardiopulmonaire avec hydrothorax bilatéral.
- Anomalie des valves tricuspide ou pulmonaire
- Les malformations sont souvent liées à des anomalies génétiques.
- Par exemple dans 10% des CIV, on retrouve une trisomie 21, un turner ou un syndrome de Noonan.

2-2-2-3 Tumeurs vasculaires [81] :

- Tératome péricardique
- Rhabdomyome (dans la moitié des cas s'inscrit dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville).
- Tumeurs congénitales

2-2-2-4 Lésions dystrophiques :

Elles sont responsables d'anomalie de la contractilité myocardiques :

- Fibroélastose endocardique
- Myocardite infectieuse et pancardite virale
- Cardiomyopathie
- Infarctus myocardique par asphyxie in utero
- Artériopathie calcifiante
- Calcification péricardique (virus coxsackies)

2-2-2-5 Thrombose veineuse [82] :

- Renocave
- Veine cave inférieure

2-2-2-6 Anomalies des vaisseaux lymphatiques :

- Syndrome des Ptérygium multiples
- Hygroma kystique du cou

2-2-3 Anomalies génétiques : 26,5%

2-2-3- 1 Anomalies chromosomiques [83]: 13,4%

- Syndrome de Turner 45 XO (associé à un trouble du système lymphatique).
- Trisomie 13, 18, 21 (7% des AFPNI nés vivants pour Landum
- Anomalies du chromosome 11 ou 13 bras court.
- Mosaïques 46 xx/xy.
- Triploïdies

2-2-3- 2 Pathologies héréditaires mendéliennes [84] :

- Thesaurismoses lysosomiales : 1%
- Maladie de Gaucher (déficit en Bêta-glucosidase).
- Maladie de Nieman Pick (déficit en Sphingomyélinase)
- Sialidose infantile
- Maladie de Salla
- GMI gangliosidase
- Déficit en bêtaglucuronidase
- Sclérose tubéreuse de Bourneville avec rhabdomyome, autosomique dominante.
- Dysplasie osseuse 4% : achondroplasie, ostéogénèse imparfaite, dystrophie thoracique asphyxiante.
- Syndrome de Saldino Noonan (anomalie importante des vaisseaux lymphatiques) de transmission autosomique dominante.
- Angioosteohypertrophie, syndrome de klippeltrenaunay
 - Autres syndromes dont la liste est loin d'être exhaustive, le plus souvent autosomique récessifs :
- Arthrogripose
- Syndrome de ptérygium multiples

2-2-4 Anomalies hématologiques fœtales : 10,4%

Elles sont responsables d'une anémie fœtale hémolytique.

❖ Alphathalassémie majeure [85,86] :

L'absence totale de chaîne α ou alpha- thalassémie donne lieu à des tableaux sévères d'anasarque fœtale avec anémie profonde et défaillance cardiaque. La cause la plus fréquente d'alpha- thalassémie est la délétion des gènes. Environ une quinzaine de délétions ont été décrites, différentes par la taille de la délétion emportant les deux gènes α -globine. Cependant, ce type de délétion est de répartition limitée au sein de la population et se trouve habituellement dans les populations du Sud-Est asiatique.

❖ Enzymopathies érythrocytaires [87] :

Les déficits enzymatiques les plus fréquents touchent les voies métaboliques du glucose : la Pyruvate Kinase (PK) et la glucose phosphate isomérase (GPI) pour la glycolyse anaérobie, et la glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) pour la voie des pentoses phosphates. Les déficits sont habituellement à révélation postnatale, mais peuvent dans de très rares cas être à l'origine d'hémolyse fœtale aiguë et d'anasarque fœto-placentaire.

Les déficits en PK et en GPI d'ordre quantitatif ou qualitatif conduisent à un déficit cellulaire en adénosine triphosphate (ATP) et par conséquent à une diminution de la demi-vie du globule rouge. Ils sont transmis sur le mode autosomique récessif.

La révélation anténatale est exceptionnelle, mais la gravité de l'anémie conduit parfois à l'anasarque qui peut s'associer à des lésions de leucomalacies cérébrales.

Le déficit en G6PD est l'atteinte enzymatique du GR la plus fréquente, elle entraîne des accès d'hémolyses aiguës lors de l'ingestion de substances oxydantes (médicaments, sulfamides, vitamines C, fèves) ou lors de situation de stress. Le gène étant situé sur le chromosome X c'est habituellement les garçons qui sont atteints.

2-2-5 Causes pulmonaires [87-89] : 6%

Elles sont responsables d'un obstacle au retour veineux ou d'une défaillance cardiaque par déplacement médiastinal.

- Malformations kystiques adénomatoïdes

Elles correspondent à une tumeur bénigne kystique du poumon localisé à un lobe, sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération des bronchioles terminales qui forment des kystes de taille variable et dont les alvéoles sont anormales. Il existe plusieurs types macroscopique, histologiques et échographiques, classés en trois catégories selon la classification de Stocker. Dans le type III, l'aspect échographique est celui d'une tumeur échogène et dense correspondant sur le plan histologique à de très nombreux kystes de 2 à 5 mm dont l'évolution spontanée comporte la survenue d'une anasarque dans 38% des cas. En cas de survenue d'une anasarque, le pronostic est très sombre même en cas de chirurgie in utero (38% de mortalité in utero).

- Lymphangectasies
- Chylothorax congénital
- Hypoplasie pulmonaire : Isolée ou secondaire à un hydrothorax ou associé à une hernie diaphragmatique.

- Séquestration extralobaire pulmonaire : La séquestration extralobulaire pulmonaire est une malformation qui comporte une individualisation du parenchyme pulmonaire séparée du parenchyme normal et présentant le plus souvent une vascularisation différente de la vascularisation bronchique habituelle. Cette pathologie d'hydothorax est associée le plus souvent avec une anasarque.

2-2-6 Causes tumorales :

Le mécanisme physiopathologique est un obstacle du retour veineux ou un shunt artérioveneux [90, 91] :

- Tératomes cervicaux ou sacrés
- Hémangio-endothéliome hépatique
- Neuroblastome avec métastases fœtales et placentaires
- Tumeurs médiastinales
- Kystes ovariens

2-2-7 Causes digestives [92] : 0,5%

- Pathologies obstructives : volvulus du grêle
- Pathologies malformatives : fistule trachéo-oesophagienne, atrésie jéjunale ou duodénale, dysplasie portale.
- Péritonites méconiales congénitales (mucoviscidose)
- Hépatites et cirrhoses congénitales ou infectieuses.

2-2-8 Les causes rénales [93] : 2,3%

- Dysgénésie rénale-reins polykystiques.
- Obstruction urinaires primitives ou secondaire à une fibrose rétro-péritonéale.
- Syndromes néphrotiques congénitaux.
- Thromboses veine cave ou veine rénale déjà citées.

2-2-9- Anomalies du système nerveux central :

- Encéphalocèle
- Parencéphalie
- Hydrocéphalie

2-3 Anomalies des annexes fœtales :

2-3-1- Anomalies du placenta :

- Chorioangiome placentaire
- Thrombose des veines allochoriales
- Métastases placentaires

2-3-2 Anomalies du cordon :

- Tumeur du cordon
- Thrombose de la veine ombilicale
- Anévrisme d'une artère ombilicale
- Nœud du cordon
- Hémangiome

2-4 Anomalies de la grossesse :

- Transfusion fœto-fœtale : ou syndrome transfuseur-transfusé : 5,6% [94,95]

C'est une complication des grossesses gémellaires monozygotes, le plus souvent rencontré dans les grossesses monochoriales bioamniotiques.

Le syndrome transfuseur-transfusé est un processus dynamique avec transfusion interfoetale par des anastomoses vasculaires placentaires, ce qui provoque un retard de croissance et une anémie chez le jumeau donneur et une polyglobulie avec surcharge vasculaire chez le receveur, et donc polyurie et polyhydramnios. 16,9% des anasarques surviendraient chez des grossesses gémellaires non seulement par transfusion in utero mais aussi par malformation dont on sait que la fréquence est plus importante.

- Transfusions fœto-maternelles [96]: Souvent liées à un traumatisme utérin (accident de la voie publique), les transfusions fœto-maternelles peuvent être massives, entraînant une souffrance fœtale aiguë, voire une mort in utero. - Elles peuvent aussi survenir à bas bruit, et entraîner des signes échographiques d'anémies notamment une anasarque foetoplacentaire.
- Toxémie gravidique : Peut-être une cause ou une conséquence des AFPNI.
- Diabète
- Anémie maternelle : Un cas a été publié d'anémie hémolytique acquise maternelle responsable de trois hydrops itératifs.

IV- Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de la formation d'ascite ou d'anasarque n'est pas encore entièrement compris bien qu'il semble être lié à un déséquilibre entre la filtration capillaire artérielle du fluide plasmatique et sa réabsorption par les capillaires veineux et les vaisseaux lymphatiques.

En situation normale, la filtration capillaire l'emporte sur la réabsorption avec un mouvement net d'eau du sang vers le compartiment interstitiel. Cette eau excédentaire est alors ramenée.

Lorsque la quantité filtrée dépasse la somme du volume réabsorbé et lymphatique, il se forme une accumulation de fluide dans le secteur interstitiel.

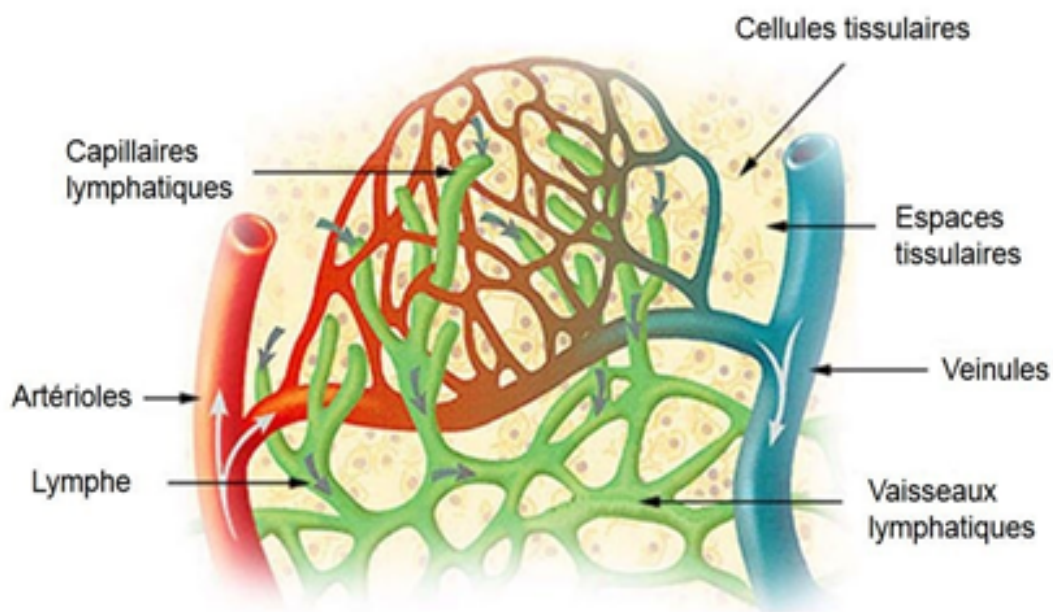


Figure 21 : Microcirculation sanguine et lymphatique

1- Physiopathologie de l'œdème fœtal :

Trois situations peuvent être à l'origine de l'anasarque fœtale (fig. 19) :

- L'augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire
- La diminution de la pression oncotique plasmatique, consécutive à une hypoprotidémie
- L'augmentation de la perméabilité vasculaire

Ces trois situations peuvent être associées entre elles et permettent de rendre compte des signes échographiques observés :

- Epanchement péricardique
- Epanchement pleural
- Ascite
- Augmentation de la quantité de liquide amniotique
- Œdème placentaire

Nous rajouterons un quatrième mécanisme spécifique au fœtus, les troubles de la circulation lymphatique [97].

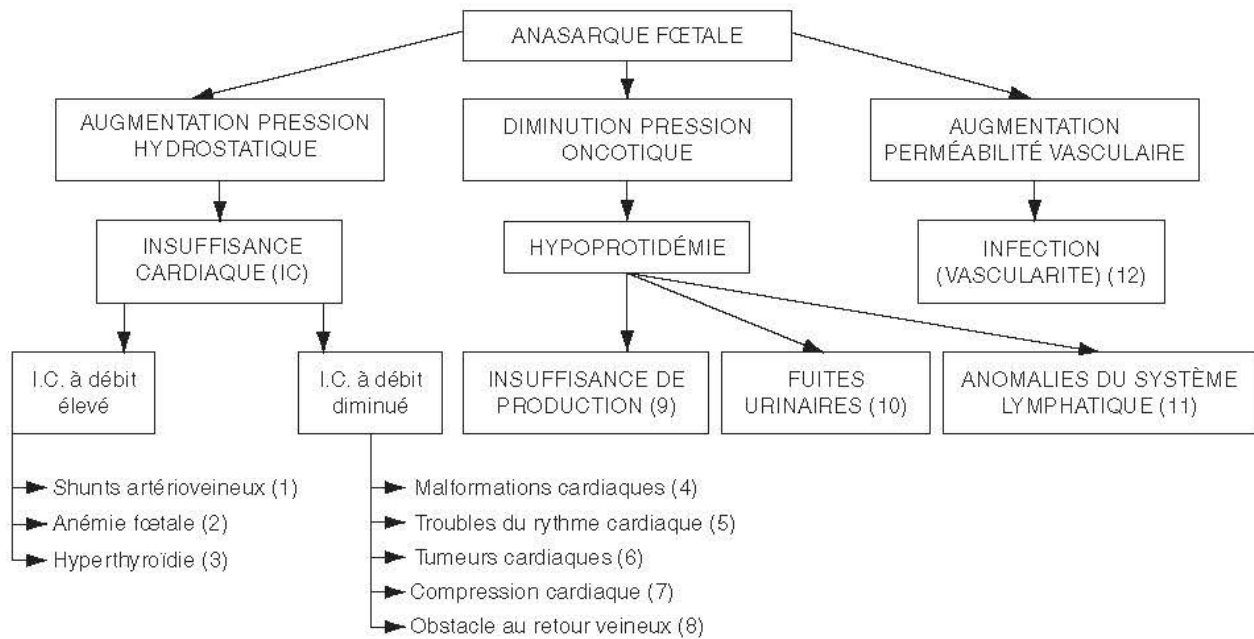


Figure 22: Physiopathologie de l'anasarque fœtale [97]

1-1 Diminution de la pression oncotique plasmatique, consécutive à une hypoprotidémie :

Plusieurs mécanismes peuvent être en causes [98]:

- La déperdition protidique (augmentation des protéines dans le LA) :
 - D'origine urinaire en cas de lésion rénale (lors d'hypoxie par anémie) ;
 - D'origine digestive dans les entéropathies exsudatives ;
 - D'origine pulmonaire.
- Séquestration d'un liquide riche en protéines dans le cordon ou le placenta quand il existe une stase sanguine comme dans le chorioangiome ou le volvulus intestinal.

- Défaut de synthèse qui est essentiellement d'origine placentaire chez le fœtus. L'œdème placentaire empêche le transfert des aminoacides. Par exemple, dans les anémies intenses, l'érythropoïèse hépatique entraîne une hépatomégalie qui est responsable d'une compression de la veine porte et de la veine ombilicale faisant ainsi obstacle au retour veineux, responsable de l'œdème placentaire.

1- 2 Augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire :

- Elle peut être la conséquence d'une insuffisance cardiaque :
 - Soit à débit bas : dans les défaillances myocardiques primitives liées à des troubles du rythme, à des malformations cardiaques congénitales, à une hypoxie secondaire à une anémie sévère ou à l'oblitération d'une coronaire.
 - Soit à débit élevé ou insuffisance cardiaque congestive : par hypovolémie conséquence d'une anémie fœtale chronique ou de saignement dans les hémorragies foeto-maternelles et dans les shunts artérioveineux extracardiaques ou intramuraux.
- L'augmentation de la pression hydrostatique peut être aussi la conséquence d'un obstacle au retour veineux par les masses abdominales, les tumeurs, les malformations kystiques ou la thrombose cave.

1-3 Augmentation de la perméabilité vasculaire :

Elle est plus rare et exceptionnellement isolée. Elle peut être la conséquence :

- Une hypoxie dans les anémies sévères et chroniques ;
- La libération des catécholamines par des tumeurs comme les neuroblastomes ;
- Une vascularite dans les infections à CMV ou Syphilitiques.

1-4 Anomalie de la circulation lymphatique

Durant l'organogénèse, les vaisseaux lymphatiques se drainent dans des sacs lymphatiques de siège latéral par rapport aux veines jugulaires, et des connexions vont s'établir entre les systèmes lymphatiques et veineux. Lorsque ces connexions sont absentes ou défectueuses, les sacs lymphatiques se dilatent et la lymphe s'accumule dans les tissus (par transudation), les hygromas kystiques du cou sont donc dus à une anomalie précoce du système lymphatique central souvent associée à des anomalies du système périphérique. La régression de l'hygroma et de l'hydrops est possible si les connexions initialement défectueuses s'établissent dans un second temps ou si la lymphe trouve des voies accessoires [99].

Tableau n ° III. Correspondances clinico-physiopathologiques de l'anasarque fœtale [100].

Mécanisme physiopathologique	Perturbation spécifique	Exemples étiologiques
Augmentation de la pression hydrostatique	Insuffisance cardiaque	- Myocardite - Arythmies - Fermeture prématurée du foramen ovale - Syndrome transfuseur-transfusé - Fistule artério-veineuse - Tératomes et hémangiomes
	Obstacle au retour veineux	- Malformation adénomatoïde kystique du poumon - - Thrombose cave
Diminution de la pression oncotique plasmatique	- Baisse de la synthèse protéique - Augmentation de l'excrétion protéique	- Incompatibilité Rhésus fœto-maternelle - Syndrome néphrotique congénital
Augmentation de la perméabilité capillaire	- Anoxie	- Infections congénitales - Œdème placentaire

2- Physiopathologie des épanchements :

L'ascite est pratiquement constante, parfois sans rapport avec la diffusion des œdèmes. Elle est liée à l'augmentation de la pression dans la veine porte malgré la dérivation du canal veineux d'Arantus [98].

Les épanchements pleuraux sont la conséquence d'un obstacle au retour veineux secondaire à une masse intrathoracique ou abdominale ou la conséquence d'une anomalie des lymphatiques.

Les épanchements péricardiques sont rares, plus fréquents dans les défaillances cardiaques primitives.

3- Physiopathologie de l'œdème placentaire :

Quatre facteurs peuvent intervenir dans sa constitution [98] :

➤ Obstruction veineuse :

Celle-ci entraîne l'œdème villositaire par transudation du liquide à travers la paroi des capillaires (par exemple une masse abdominale comprimant la veine cave et la veine ombilicale).

➤ Baisse de la pression oncotique :

Elle peut exister en l'absence d'œdème fœtal. Par exemple, dans le syndrome néphrotique congénital, le placenta peut peser 4 kg et le fœtus peut avoir un poids normal ou diminué.

➤ Augmentation de la perméabilité capillaire

➤ Facteurs maternels :

- Rôle de l'anémie maternelle.
- Libération des catécholamines par l'œdème placentaire responsable de l'auto-entretien.

4- Physiopathologie de l'hydramnios :

Plusieurs hypothèses sont évoquées [98]:

- Troubles de la déglutition fœtale par œdème des joues, akinésies.
- Augmentation de la pression oncotique.
- Augmentation de la perméabilité capillaire par hypoxie lors d'anémie.

5- Limites des hypothèses physiopathologiques:

La physiopathologie des anasarques est très mal connue, il ne faut oublier que le fœtus, véritable patient, fait partie d'un environnement bien spécial qui est l'organisme maternel. C'est pourquoi les mécanismes étudiés précédemment peuvent entraîner une anasarque foeto-placentaire mais ils suffisent rarement chacun isolément, de plus ils sont souvent intriqués.

On remarque que l'anémie fœtale peut expliquer plusieurs mécanismes : diminution de la pression oncotique, une insuffisance cardiaque congestive ou non, une augmentation de la perméabilité capillaire ; et pourtant tous les fœtus anémiques même avec 4 g d'hémoglobine ne sont pas hydropique [101].

La baisse de la pression oncotique ne peut suffire à elle seule à provoquer une anasarque car elle est toujours basse chez le jumeau transfuseur qui n'est pas systématiquement en anasarque [98].

L'exemple du chorioangiome placentaire illustre parfaitement l'intrication des différents mécanismes :

- Shunt artério-veineux au niveau tumoral pouvant provoquer une défaillance circulatoire par augmentation du retour veineux du cœur droit.
- Hypoxémie par diminution des échanges gazeux et des fonctions métaboliques du placenta.
- Anémie et thrombopénie secondaire à la séquestration des globules rouges et des plaquettes par la tumeur.
- Hypoprotidémie secondaire à une séquestration par stase et à la perméabilité anormale des capillaires tumoraux.
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) par la libération des substances thromboplastiques par l'endothélium vasculaire de l'hémangiome [98, 102].



V. Etude clinique

1- Évaluation clinique

Une anamnèse détaillée devrait être consignée en se centrant sur les antécédents médicaux et génésiques de la mère, y compris les décès fœtaux, néonataux et infantiles précédents.

Une détermination claire de l'âge gestationnel et des antécédents quant aux expositions/maladies virales, aux déplacements effectués, aux saignements ou à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse devrait être obtenue.

Les antécédents médicaux, l'origine ethnique et la consanguinité des parents devraient être documentés.

Une généalogie de trois générations (comprenant des questions traitant particulièrement de la perte fœtale, de la mort infantile, du retard du développement, des malformations congénitales, des syndromes génétiques, de la dysplasie squelettique, des maladies infantiles chroniques, des cardiomyopathies héréditaires et des maladies neurodégénératives) devrait être effectuée.

Les antécédents maternels, l'examen physique et les analyses de laboratoire devraient être utilisés pour écarter la présence d'une prééclampsie en évolution (syndrome en miroir) et d'une maladie chronique sous-jacente associée à l'anasarque fœtoplacentaire (p. ex. Sjögren, lupus, diabète non maîtrisé, maladie de Graves).

2- Tableau clinique :

2-1 Chez la mère :

Il faut avec rigueur rechercher, une diminution de la vitalité fœtale, une hauteur utérine plus importante pour le terme, hydramnios clinique ou un syndrome toxémique.

2-2 Chez le nouveau-né :

➤ Pendant la grossesse :

- Une grande quantité de liquide amniotique
- Épaississement du placenta
- Les techniques ultrasonores mettent en évidence : hépatomégalie, splénomégalie, cardiomégalie ou une ascite.

➤ A la naissance les symptômes dépendent de la sévérité de la maladie ainsi que l'étiologie en cause les symptômes les plus communs sont :

- Pâleur cutanée voir un ictère
- Œdème cutané généralisé le plus souvent accompagné d'une ascite
- Hépatomégalie et Splénomégalie
- Détresse respiratoire
- Défaillance cardiaque



Figure 23: Noubveau-née qui prése une anasarque foeto-placentaire (vue de de face) [106].



Figure 24 : Noubveau-née qui prése une anasarque foeto-placentaire (vue de profil) [106].

3- Complication [103] :

L'apparition d'une anasarque dans l'évolution d'une pathologie, même a priori de bon pronostic au départ, est toujours un facteur de gravité et d'urgence de la prise en charge. Une autre circonstance de découverte est l'apparition d'une pathologie maternelle : menace d'accouchement prématuré, hydramnios avec signes de compression, voire syndrome en miroir avec signes de pré-éclampsie.

3-1 Chez le fœtus:

Les complications qui peuvent survenir chez le fœtus sont :

- La souffrance fœtale,
- La mort in utero
- Des anomalies cérébrales à titre de porencéphalie ou atrophie cérébrale.
- La prématurité spontanée qui peut être consécutive à l'hydramnios, mais aussi parfois secondaire à un geste invasif (diagnostique ou thérapeutique). La prématurité induite est souvent un moindre mal, conséquence d'une décision d'extraction sur une souffrance fœtale débutante, après maturation pulmonaire.
- Les difficultés de la réanimation néonatale sont très importantes. Les difficultés d'intubation liées à l'œdème s'ajoutent à la prématurité, à la souffrance fœtale, aux problèmes respiratoires, aux désordres hémodynamiques importants et à l'anémie.

Il résulte de cet ensemble une des situations les plus graves en période néonatale même si la cause de départ paraît de bon pronostic.

3-2 Chez la mère :

Les complications qui peuvent survenir chez la mère sont :

- «Syndrome du miroir» (syndrome de Ballantyne) [104] : une hypoprotéinémie, un œdème, une prise de poids, une hypertension, une oligurie et une prééclampsie peuvent se développer. Cette association a été appelée syndrome du miroir parce que l'œdème chez la patiente enceinte reflète celui du fœtus hydropique. Le syndrome a été décrit en conjonction avec des hydrops de diverses causes.

Espinoza et al. [105] ont récemment suggéré les concentrations plasmatiques élevées du récepteur 1 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire soluble (sVEGFR-1) sont impliquées dans la physiopathologie du syndrome du miroir. L'hypoxie du trophoblaste villositaire dans les cas d'œdème villositaire entraîne une augmentation de la production et de la libération de sVEGFR-1 et d'autres facteurs anti-angiogéniques dans la circulation maternelle. Des concentrations excessives de ces produits peuvent être responsables d'un œdème maternel dans le syndrome du miroir.

- La surdistension utérine dans les polyhydramnios sévères comporte les risques de décollement placentaire et de prolapsus médullaire après rupture de la membrane et hémorragie postpartum due à l'atonie utérine

- Embolie pulmonaire,

4- Evolution :

4-1 Pronostic obstétrical :

Le taux de mortalité global chez les fœtus avec AFPNI est d'environ 70%, avec un taux de mortalité dans les cas d'anomalies structurelles ne pouvant pas être traitées jusqu'à 100%. Dans une série de 100 cas d'AFPNI, 74 ont été considérés comme ayant une cause non traitable, et aucun de ceux-ci n'a entraîné une naissance vivante; de 26 avec une cause traitable, 18 ont entraîné une naissance vivante et étaient vivants à 1 an [106].

L'âge gestationnel au diagnostic d'anasarque a été utilisé pour prédire l'évolution. Une revue sur 10 ans de 82 cas se présentant après 20 semaines [107] a rapporté un taux de mortalité global de 87%, et ceux diagnostiqués après 24 semaines étaient plus susceptibles d'être idiopathiques ou liés à des anomalies cardiothoraciques. La résolution spontanée de l'anasarque a été rapportée chez des fœtus avec des chromosomes normaux diagnostiqués avant 24 semaines.

Bien que le pronostic global de l'anasarque fœtal se soit amélioré ces dernières années, la plupart des séries sont de petite taille avec un mélange de causes et sont donc difficiles à comparer. Une amélioration des résultats par rapport aux rapports antérieurs est attribuable au nombre croissant de cas pouvant faire l'objet d'un traitement in utero.

Des complications maternelles peuvent survenir en association avec l'anasarque fœtale, les issues maternelles peuvent être améliorées par la livraison du fœtus et du placenta ou par une intervention fœtale pour traiter la cause de l'anasarque [108].

4-2 Issue postnatal :

Malgré les améliorations dans le diagnostic et la prise en charge, la mortalité par l'AFP reste élevée.

Par exemple, une étude récente portant sur 92 nourrissons nés avec un hydrops entre 2000 et 2012 a rapporté un taux de mortalité fœtale de 45% et un taux de survie de 36% à 1 an. D'autres études plus récentes rapportent des taux de survie entre 20% et 30% [5].

Une revue de la base de données nationale de 2007 des nouveau-nés vivants avec anasarque a trouvé les taux de survie suivant : anomalies cardiaques (13,7%), troubles du rythme cardiaque (10,4%), syndrome transfuseur-transfusé (9%), anomalies congénitales (8,7%), anomalies chromosomiques (7,5%), infections virales congénitales (6,7%), iso-immunisation (4,5%) et chylothorax (3,2%) . Les taux de mortalité étaient les plus élevés chez les nouveau-nés présentant des anomalies congénitales (57,7%) et les plus faibles chez ceux atteints de chylothorax congénital (5,9%), et aucune cause n'a pu être déterminée chez 26% [109].

Les meilleurs prédicteurs de la survie sont la cause de l'anasarque, l'âge gestationnel de l'enfant à l'accouchement et l'état du nouveau-né à la naissance.

Un examen récent de 598 patients avec AFNI a trouvé d'autres facteurs de risque de mortalité accrue, y compris un âge gestationnel plus jeune, un score Apgar inférieur de 5 minutes et le besoin d'un soutien respiratoire accru [5]. Une plus petite étude menée à Taïwan a également montré que des taux d'albumine plus faibles étaient associés à un taux de mortalité plus élevé [5].

Pour les nourrissons qui survivent à la période néonatale immédiate, les résultats à long terme dépendent en grande partie de l'étiologie de la maladie. Par exemple, des études récentes n'ont trouvé qu'un taux de survie de 45% à 50% sans retard de développement d'un an [5].

5- Diagnostic différentiel [110] :

- Epaissement du placenta: c'est une manifestation de l'anasarque. On le voit également avec des infections intra-utérines et certaines anomalies chromosomiques (triploïdie le plus souvent) et chez certaines patientes diabétiques.
- L'Hydramnios s'observe dans un grand nombre de conditions, y compris en cas de grossesse gémellaire, des mères diabétiques et diverses anomalies fœtales, y compris des obstructions gastro-intestinales, des anomalies du système nerveux central, des anomalies cardiaques (structurelles et arythmies) et des troubles divers incluant certains types de raccourcissement des membres. De nombreux cas d'hydramnios n'ont pas de cause particulière.
- L'Œdème cutané est une caractéristique commune des anasarques. Une apparence similaire peut être observée en cas de lymphangiome kystique. Les nourrissons de mères diabétiques présentant une macrosomie sévère sont souvent confondus avec des bébés présentant un œdème de la peau.
- Les épanchements des séreuses sont fréquemment considérés comme un indicateur d'anasarque. Un épanchement isolé peut être considéré comme le résultat d'une inflammation locale, d'une obstruction ou dans un mécanisme inconnu autre que l'anasarque. Par exemple, une obstruction du canal thoracique peut entraîner un épanchement pleural, et une péritonite au méconium peut entraîner la formation d'un liquide péritonéal, tout comme la rupture d'une vessie ou d'un uretère obstrués.



VI. Diagnostic

1- Radiologie :

1-1 Examen clinique fœtal à l'aide des techniques ultrasonores:

1-1-1 Echographie morphologique fœto-placentaire :

1-1-1-1 Signes échographiques correspondant aux atteintes des organes fœtaux ou des annexes:

FLESHER [111] a très bien décrit les signes échographiques correspondant aux atteintes fœtales ou cordo-placentaires.

Nous reprendrons donc son étude systématique, organe par organe comme doit être effectuée une bonne échographie morphologique,

Tableau n ° IV: Anomalies échographiques fœtales[112-114].

Anomalies échographiques fœtales	Atteintes
Tête : - Masse intracrânienne + Défaillance cardiaque ± Microcéphalie	Malformation artério-veineuse Anévrisme de la veine de Galien Infection à CMV, toxoplasmose
Cou : - Masse kystique -Œdème sous cutané prédominant au pôle céphalique et partie supérieure du tronc	Dysplasie lymphatique (Turner) Hygroma Dysplasie lymphatique (+ particulièrement lymphangiectasie)
Rachis :- Masse	Tératome cervical ou sucré
Thorax :- Cœur : -Malformation -Mauvaise contractilité -Epanchement péricardique -Tachycardie - Masse médiastinale - Masse kystique traversant le diaphragme	Malformation Défaillance cardiaque Anomalie cardiaque Trouble du rythme Tumeur Hernie diaphragmatique
Abdomen : - Structures anéchogènes -Masse abdominale -Masse rétropéritonéale -Reins hydronéphrotiques	Obstruction gastro-intestinale atrésie, volvulus Torsion de kystes ovariens Tumeur Neuro-fibromatose Hydronéphrose, valves de l'urètre postérieur
Extrémités -Membres courts -Contractures -Fractures	Achondroplasie Arthrogrippose Ostéogénèse imparfaite

Tableau n ° V : Anomalies échographiques des annexes fœtales [86, 95, 115, 116] ,

Anomalies des annexes fœtales	Atteintes
Placenta -Epais -Masse -Masse placentaire unique avec une membrane visible en cas de grossesse gémellaire	Infection intrautérine Hématopoïèse extra-médullaire (ex anémie) Chorioangiome Syndrome transfuseur-transfusé
Cordon : -Artère ombilicale unique -Torsion -Masse -Augmentation de l'épaisseur du cordon par œdème -Veine ombilicale dilatée	Tumeur du cordon Hémangiome Alphathalassémie

1-1-1-1- 2 Signes échographiques correspondant à l'anasarque foeto-placentaire :

L'échographie obstétricale classique bidimensionnelle, dite de dépistage, reste la principale porte d'entrée diagnostique de l'anasarque fœtale, un bilan morphologique complet Il est fondamental dans la recherche étiologique [97].

L'échographie permet aussi l'évaluation du « bien-être » fœtal par l'étude du volume du liquide amniotique, des mouvements respiratoires, des mouvements et du tonus fœtaux par le score de Manning.

- Œdème sous-cutané** Il est diffus sur le tronc, les membres et la tête. Il doit être supérieur à 5 millimètres et se mesure de façon préférentielle au début en préfrontal sur une coupe sagittale stricte (fig. 25). L'œdème sous-cutané est souvent le signe d'apparition le plus tardif.

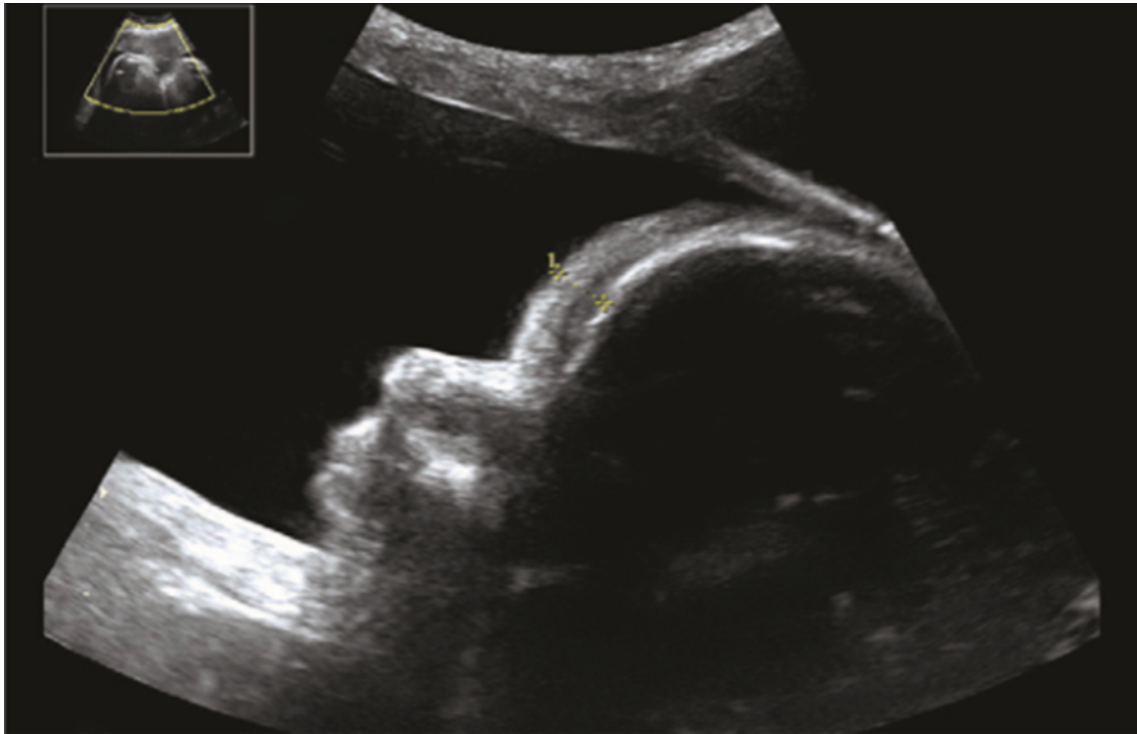


Figure 25 : Œdème préfrontal. [97].

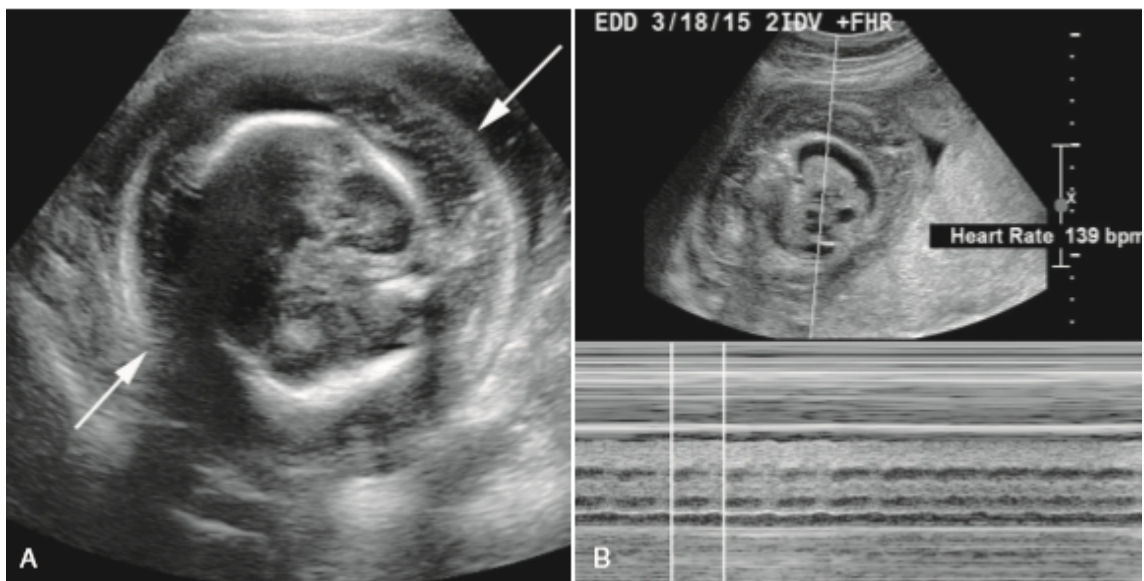


Figure 26 : Oedème sous cutanéé : (A) vue transversale du crâne montre un aspect œdémateux marqué de la peau (flèches). (B) Chez le même fœtus, l'image transverse en mode M du thorax fœtal montre un rythme cardiaque normal, des épanchements pleuraux bilatéraux et un épaissement de la peau marqué[97].

➤ Épanchement péricardique Il est recherché de façon préférentielle au niveau de la pointe du cœur. Il est important de ne pas confondre la graisse péricardique, hypo-échogène et physiologique, avec un épanchement péricardique débutant. C'est généralement le premier signe à apparaître en cas d'épanchement touchant plusieurs séreuses (Fig.27).



Figure 27 : Epanchement péricardique[97].

➤ Épanchement pleural Il peut être uni- ou bilatéral (fig. 28) et ne pose en général pas de problème diagnostique.



Figure 28 : Epanchement pleural [97].

➤ Ascite Si le diagnostic échographique de l'ascite franche ne pose pas de problème, il faut savoir au début la rechercher en périhépatique, ou bien sur un aspect trop bien visible des anses intestinales qui paraissent cerclées par un liséré hypo-échogène (fig. 29).



Figure 29 : Ascite [97].

➤ **Liquide amniotique :**

L'hydramnios est fréquent mais non constant. Sa présence est fonction de l'étiologie de l'anasarque. L'appréciation semi-quantitative de la quantité de liquide amniotique par échographie est une technique très simple et très fiable. Les deux techniques de mesure les plus couramment utilisées sont celles décrites par Chamberlain et al. et par Phelan et al. La première mesure la profondeur verticale de la plus grande citerne de liquide amniotique visible. L'hydramnios est ainsi défini par une valeur supérieure à 8 cm. La seconde méthode consiste à diviser l'utérus en quatre quadrants par deux droites perpendiculaires passant par l'ombilic maternel et à mesurer dans chaque quadrant la profondeur verticale de la plus grande citerne visible. Les quatre valeurs sont additionnées pour donner l'index du liquide amniotique ou amniotic fluid index (AFI) des Anglo-Saxons. L'hydramnios est défini par un index amniotique supérieur à 25 cm [117].

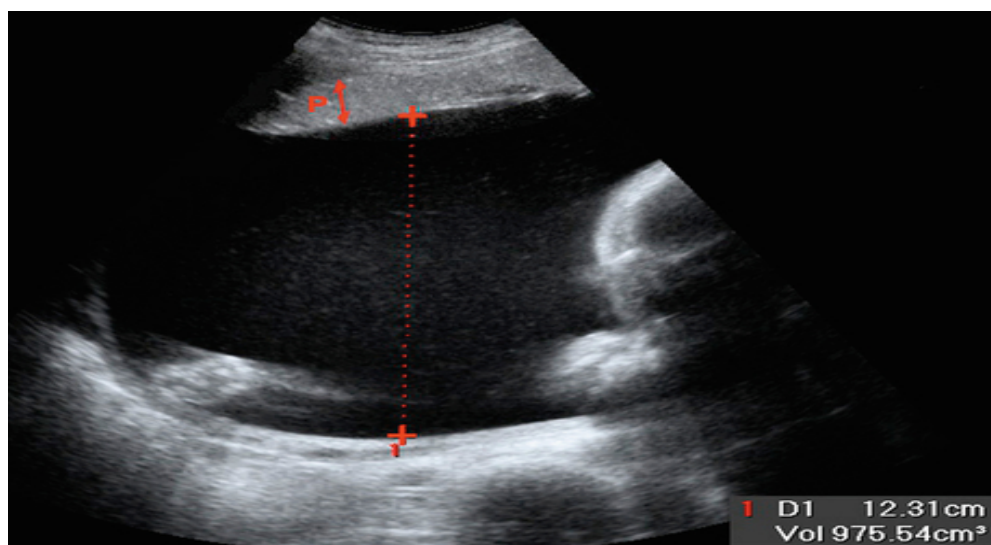


Figure 30 : Hydramnios majeur par sténose duodénale à 30 SA : plus grande citerne = 123 mm ; IA supérieur à 35, placenta (P) un peu aminci (épaisseur = 20 mm) [97].

➤ Placenta L'augmentation de l'épaisseur placentaire (supérieure à 45 mm) est également fonction de l'étiologie. Elle peut se rencontrer dans certaines étiologies infectieuses. Elle doit être distinguée du chorioangiome, tumeur localisée dans le placenta et de taille variable (fig. 31).

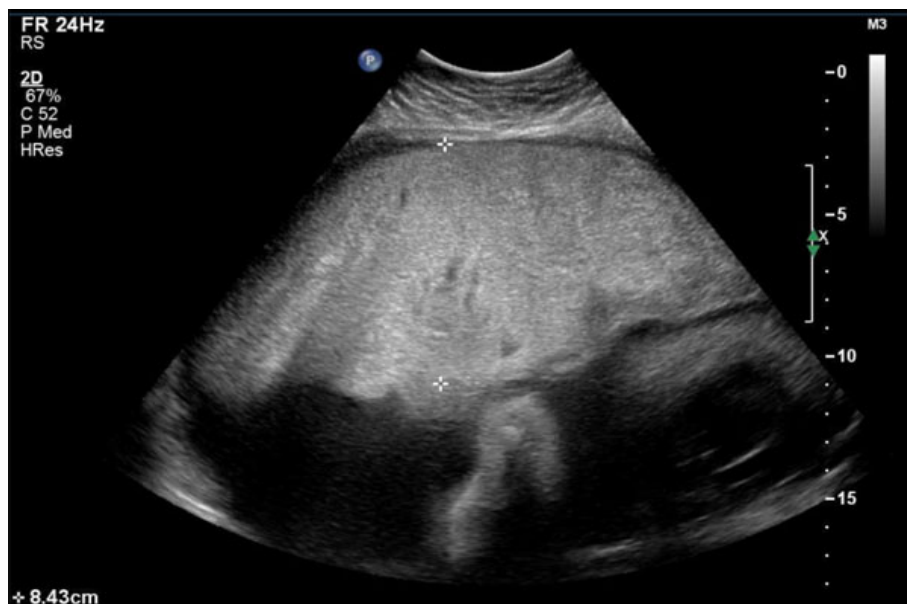


Figure 31 : Placentomégalie, à 25 semaines de gestation [97].

A l'issue de cette examen échographique on peut classer l'anasarque en deux stades :

Tableau n ° VI : Stades échographiques de l'anasarque fœto-placentaire.

	Anasarque stade I	Anasarque stade II
FCETUS	hépatomégalie modérée épanchement péricardique petite lame d'ascite oedème cutané vitalité diminuée	hépatomégalie ++ ascite importante oedème cutané majeur majoration de l'immobilisme
LIQUIDE AMNIOTIQUE	léger excès	hydramnios
PLACENTA	épaisseur augmentée	échostructure hétérogène « chair à saucisse »

Sade I : Anasarque débutant, correspond généralement à l'anasarque fonctionnelle. Il peut se manifester par :

- Chez le fœtus, un épanchement péricardique, une hépatomégalie, des anses intestinales trop bien vues, une ascite débutante, un œdème cutané, enfin une diminution de la vitalité qui est un très bon signe surtout pour les fœtus jeunes.
- Au niveau des annexes, un hydramnios, une augmentation de l'épaisseur placentaire.

Stade II : anasarque confirmé, se manifeste par une aggravation de ces signes. Il peut correspondre au stade fonctionnel ou au stade lésionnel de la forme hydropique; la biologie permettra de les différencier et de donner ainsi une évaluation pronostique.

1-1-1-3 Apport de l'échographie au dépistage et à l'étude des fœtopathies infectieuses [118] :

L'échographie participe au dépistage et à l'étude des fœtopathies infectieuses. Le tableau classique de fœtopathie infectieuse associe une hypotrophie, un oligoamnios, un placenta épais, une microcéphalie, une hépatosplénomégalie avec ascite.

1-1-1-3-1 Infection à Parvovirus B19 :

Le plus souvent, le diagnostic sera envisagé devant un tableau échographique d'anasarque fœtale non immunologique : œdème cutané, ascite, hépatosplénomégalie, augmentation de l'épaisseur du placenta, épanchement pleural ou péricardique.

L'enquête diagnostique doit alors être rapide et tenir compte de la longue liste des diagnostics différentiels possibles

1-1-1-3-2 Infection à Cytomégalo virus :

Les images échographiques traduisant l'infection à CMV peuvent être :

- Une hypotrophie de révélation souvent tardive si elle est isolée ;
- Une augmentation de l'épaisseur du placenta, avec un aspect hypoéchogène diffus « en verre dépoli », signe évocateur d'une infection fœtale mais non spécifique du CMV ;
- Un tableau d'hépatosplénomégalie, éventuellement associé à une ascite et à des images hyperdenses intrahépatiques témoignant d'une infection fœtale disséminée avec altération des fonctions hépatiques ;
- Le tableau classique de fœtopathie infectieuse associe une hypotrophie, un oligoamnios, un placenta épais, une microcéphalie, une hépatosplénomégalie avec ascite ;
- Une anasarque fœtoplacentaire
- Microcéphalie, calcifications intracrâniennes, dilatation ventriculaire cérébrale le plus souvent modérée en faveur d'un retentissement cérébral

1-1-1-3-3 Toxoplasmose :

Les lésions échographiquement visibles les plus souvent rencontrées sont :

- Des dilatations ventriculaires, habituellement bilatérales et symétriques, débutant au niveau des cornes occipitales, d'évolution souvent rapide et d'apparition parfois retardée (d'où la nécessité de poursuivre une surveillance échographique rapprochée) ;

- Des calcifications cérébrales correspondant à des foyers de nécrose, parfois peu calcifiés au moment de la réalisation de l'examen et donc difficiles à visualiser ; elles sont mieux visualisées en échographie transfontanellaire après la naissance, à l'aide de sondes à haute fréquence (7,5 MHz), ou en tomodensitométrie.

D'autres lésions moins spécifiques doivent être recherchées :

- Images intestinales hyperdenses ;
- Augmentation de l'épaisseur du placenta ;
- Hépatomégalie et hyperdensités intrahépatiques ;
- Ascite, épanchement pleural ou péricardique.

1-1-1-3-4 Rubéole :

Les principales anomalies détectables par échographie sont :

- La microphthalmie
- Les anomalies cardiaques
- La microcéphalie
- L'hépatosplénomégalie.

1-1-1-3-5 Varicelle :

Parmi les signes échographiques dépistés les plus fréquents mais signes peu spécifiques:

- Le RCIU et
- L'excès de liquide amniotique

Les calcifications hépatiques ou digestives fœtales peuvent être retrouvées.

Les signes les plus évocateurs de la varicelle congénitale sont :

- L'atrophie d'un membre
- La mal position des extrémités
- Les anomalies cérébrales.

Tableau n ° VII : Constatations échographiques en présence d'infections fœtales causant une anasarque fœtoplacentaire [31]

Infection	SNC	Cardiaque	Abdominale	Placentaire/LA	RCIU
Toxoplasmose	+		+	+	Rare
Syphilis			+	+	Rare
Rubéole	+	+	+		+
Parvovirus		+	+	+	
CMV	+	+	+	+	+
Varicelle	+		+	+	+

1-1-2 Échographie Doppler :

La mesure du pic de vitesse systolique de l'ACM en vue d'évaluer l'anémie fœtale est essentielle à la prise en charge des fœtus présentant une AFPNI.

Après 16 semaines de gestation, il existe une association significative entre le débit de pointe ACM-delta et la concentration en hémoglobine delta, particulièrement lorsque la concentration en Hb fœtale est très faible [119].

Un pic de vitesse systolique se situant au-delà de 1,5 multiple de la médiane compte une sensibilité de 100 % (IC à 95 %, 86 % - 100 %) pour ce qui est de la détection d'une anémie fœtale attribuable à diverses causes [120].

Une forme d'onde anormale en ce qui concerne le canal d'Arantius contribue tant à l'identification d'un fœtus exposé à un risque d'anomalies cardiaques qu'à la prévision du pronostic. Dans les cas d'anasarque fœtoplacentaire, la présence de pulsations de la veine ombilicale constitue le facteur prédictif de décès périnatal le plus utile [121].

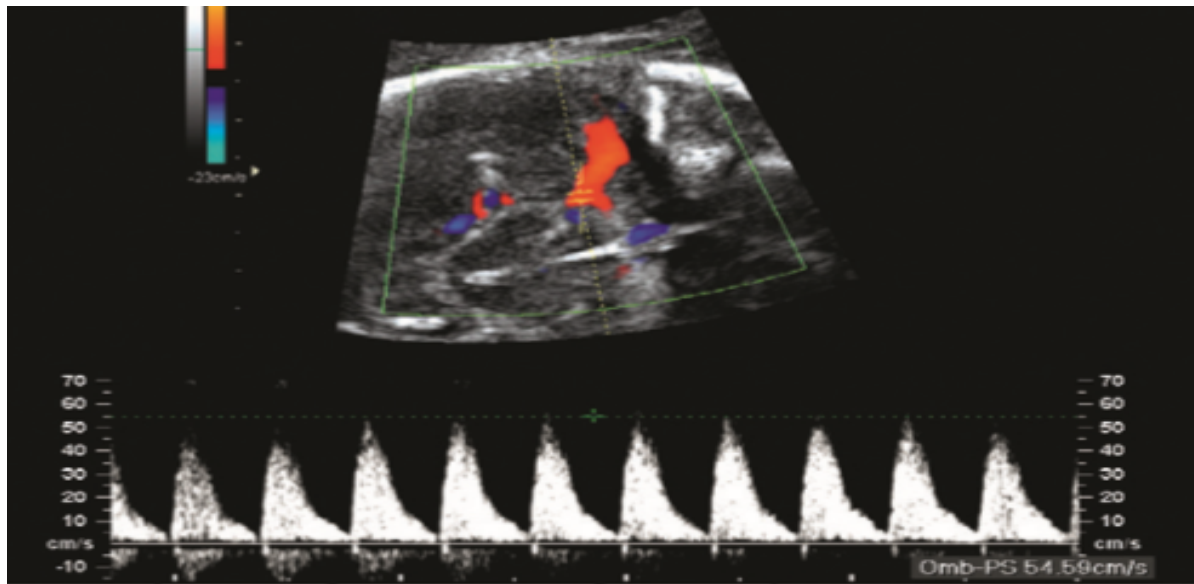


Figure 32 : Pic de vitesse systolique supérieur à 1,5 MoM [97].

L'étude Doppler artérielle est un indicateur de la redistribution du débit cardiaque fœtal affectant la circulation sanguine dans l'aorte descendante et dans l'AO. L'absence ou l'inversion du débit en fin de diastole dans l'artère ombilicale reflète une hausse de la résistance placentaire. L'absence de débit en fin de diastole est courante chez les non-survivants et est souvent associée à une postcharge cardiaque accrue [122].

Les modifications constatées dans le cadre de l'étude Doppler de l'AO apparaissent plus tard que les altérations constatées dans le cadre de l'étude Doppler veineuse et que celles de la fonction cardiaque.

1-1-3 Echocardiogramme fœtal [123, 124] :

L'échocardiogramme fœtal est utilisé pour évaluer l'anatomie et la fonction cardiaques.

Les malformations cardiaques congénitales sont courantes en présence d'une anomalie chromosomique ou d'un syndrome génétique sous-jacent. Selon le type de malformation cardiaque, un diagnostic différentiel syndromique devrait être envisagé et exploré.

L'arythmie cardiaque pourrait être primaire ou découler d'une étiologie intéressant l'organisme entier, telle que l'hyperthyroïdie, ou encore se manifester de façon secondaire chez les mères qui présentent des troubles auto-immuns associés à des titres élevés d'anticorps anti-SS-A ou anti-SS-B circulants. Les tachyarythmies supraventriculaires et les bradyarythmies graves associées à un bloc du cœur complet constituent les deux arythmies fœtales importantes les plus courantes.

Enfin, l'insuffisance cardiaque congestive pourrait découler d'autres causes générales devant faire l'objet d'une évaluation. En fait, lorsque l'on repère une composante cardiaque dans le contexte de l'AFPNI, une telle constatation importante ne devrait pas être considérée comme étant un diagnostic final en elle-même. La tenue d'une recherche rigoureuse visant à mettre au jour un trouble monogénique ou une maladie maternelle sous-jacente s'avère indiquée.

L'hypertrophie des cavités cardiaques constitue un symptôme courant d'insuffisance cardiaque. L'oreillette droite représente la voie finale du retour veineux et connaît fréquemment une hypertrophie dans des situations d'obstruction relative du foramen, de surcharge de volume, de régurgitation tricuspидienne et de postcharge accrue. Normalement, le ratio circonférence cardiaque- circonférence thoracique au niveau de la visualisation « quatre cavités » devrait être inférieur à 0,5.

1-2 Examen radiologique fœtal :

Il est effectué seulement en cas de suspicion de dysplasie osseuse.

1-3- IRM cérébrale fœtale :

L'utilisation potentielle d'imagerie par résonance magnétique (IRM) fœtale a été décrite pour la première fois en 1983 par Smith et AL.

L'échographie reste le moyen de dépistage de ces malformations en prénatal. Toutefois l'évaluation échographique du SNC fœtal est parfois insuffisante pour permettre une décision obstétricale ou un conseil prénatal clair auprès des parents. Les premières études morphologiques étaient gênées par la mobilité fœtale.

L'examen est pratiqué avec une antenne de surface flexible en « phased array ». Le protocole IRM de base comprend une étude dans les trois plans de l'espace par rapport à la tête fœtale, en séquence T2, avec des coupes de 3 à 5 mm, et au moins l'obtention d'une séquence T1. Les séquences rapides T2 sont réalisées en 20 à 30 secondes pour 12 coupes en moyenne. La patiente doit être vessie vide et non à jeun.

Grâce aux progrès techniques, les séquences rapides permettent actuellement d'avoir des coupes de très bonne qualité sans aucune prémédication materno-fœtale.

Le terme de réalisation possible et admis se situe vers la fin du 2^e Trimestre.

2-Biologie :

Le diagnostic prénatal fœtal a grandement bénéficié ces dernières années de l'apparition des techniques de biologie moléculaire, permettant d'obtenir des diagnostics rapides et fiables par polymérase chain reaction (PCR) sur liquide amniotique. Cette activité est très réglementée et comporte les domaines suivants :

- Maladies infectieuses
- Cytogénétique
- Génétique
- Marqueurs sériques maternels et trisomie 21
- Biochimie fœtale
- Immunologie
- Hématologie

2.1 Prélèvements et leurs objectifs [118] :

2.1-1 Prélèvement sanguin maternel :

Le prélèvement sanguin maternel a habituellement pour but de :

- Dépister ou confirmer une séroconversion dans le cadre d'un dépistage systématique ou motivé par des signes d'appel.
- La recherche de virémie, qui peut être pratiquée en PCR sur les lymphocytes maternels avant prélèvement fœtal.
- La recherche de pathologies maternelles: Diabète, anémie...

2.1-2 Amniocentèse :

L'amniocentèse est réalisée sous échoguidage. Le risque de fausse couche est très faible (2 à 5 cas sur 1 000) avec un praticien entraîné. Cette technique nécessite cependant une méthodologie rigoureuse, afin d'éviter tout risque infectieux et de minimiser le plus possible le risque de fissure des membranes. Habituellement, 10 ml de liquide amniotique sur tube stérile sont suffisants.

Il est toujours nécessaire de stocker plusieurs aliquots de liquide amniotique pour congélation afin de pouvoir, en cas de problème diagnostique ou évolutif imprévu, rechercher d'autres pathologies sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) en PCR.

Le prélèvement de liquide amniotique permet de réaliser une recherche en culture et/ou PCR, selon le type de virus ou le parasite recherché.

Tableau n ° VIII: Intérêt de l'amniocentèse dans le cadre des AFP.

	Etiologies d'AFP	Examen pratique	Termes du prélèvement
AFPI	IFM	Dosage de la bilirubine en cas d'anémie hémolytique	Après 28 SA
AFPNI	Anomalies chromosomiques	-Caryotype fœtale -Sexe pour maladies héréditaires liées au chromosome X	-17 SA -13 SA
	-Malformations du tube digestif	-Dosage de la bilirubine -Dosage : • PAL • γ GT • Leucine amino-peptidase	Variable
	Malformation du tube neural	-Dosage de l'alphafoeto-protéine -Dosage de l'acétyl cholinestérase -Recherche de cellules nerveuses en culture	Variable
	-Infectieuse	-Recherche bactériologique parasitologique virale	Variable

2.1-3 Prélèvement de sang fœtal ou cordocentèse :

Il s'agit d'un prélèvement de sang fœtal par ponction directe du cordon ombilical. Cette technique guidée par échographie est nécessairement tardive à partir de la 18ème semaine de la grossesse et jusqu'au terme. Le principal avantage de la cordocentèse est qu'elle permet un accès direct au fœtus.

Il reste la méthode de diagnostic prénatal de référence des infections rubéoliques congénitales. Il est également nécessaire à l'établissement du diagnostic et du traitement (par transfusion in utero) des infections à parvovirus, et il apporte des arguments importants à l'établissement du pronostic des fœtus infectés par le CMV.

Mais les risques d'avortements ne sont pas négligeables : 3 à 5 % selon le contexte, son risque est majoré de 2 à 4 cas sur 1 000 par rapport à celui de l'amniocentèse.

2.1-4 Biopsie de trophoblaste :

Le prélèvement peut s'effectuer par la voie transvaginale avec un cathéter souple et une seringue sans anesthésie et de façon précoce entre la 11ème et la 13ème semaine d'aménorrhée. La voie transabdominale avec une aiguille est actuellement la plus utilisée.

La choriocentèse présente l'avantage de procurer une quantité suffisante d'ADN immédiatement disponible pour un diagnostic biochimique ou moléculaire rapide et surtout d'être pratiquée assez tôt au cours de la grossesse.

Tableau n ° IX : Examens complémentaires et orientation diagnostique [97]

<i>Examens non invasifs</i>	<i>Étiologie</i>
Maternels Test de Kleihauer Agglutinines irrégulières Électrophorèse de l'hémoglobine Sérologies maternelles : – toxoplasmose – cytomégalovirus – parvovirus B19 – syphilis – rubéole – herpès Fœtaux Échographie morphologique détaillée et échocardiographie	Hémorragie fœtomaternelle Anasarque fœtale immunologique Hémoglobinopathie Embryofœtopathie infectieuse Hygroma Tumeur Syndrome polymalformatif Cardiopathie
<i>Prélèvements fœtaux</i>	<i>Étiologie</i>
Liquide amniotique Caryotype-FISH PCR virales Cultures virales Congélation Sang fœtal Caryotype NFS Érythroblastose Plaquettes sanguines Bilan hépatique VGM Gamma-GT Dosage Ig spécifiques	Aneuploïdie Infection Étiologie rare Aneuploïdie Anémie Infection

2-2 Diagnostic biologique des maladies infectieuses [118, 125, 126]

Les circonstances du diagnostic de l'infection maternelle et/ou fœtales sont variables selon l'agent infectieux.

- Certaines pathologies infectieuses : la toxoplasmose, la rubéole, la syphilis et l'hépatite B font l'objet de programmes de dépistage prénatal.
- D'autres infections sont souvent diagnostiquées à la suite d'anomalies échographiques évocatrices (en particulier le cytomégalovirus et le parvovirus B19) ou de signes cliniques maternels (varicelle). Couplée aux données cliniques et à l'imagerie, la biologie occupe une place essentielle dans la prise en charge et le suivi de ces femmes et de leurs nouveau-nés.

Pour toutes ces pathologies infectieuses, la sérologie maternelle est capitale puisque, sauf cas exceptionnels (immunodépression), une femme immunisée ne peut pas transmettre un parasite ou un virus.

2-2-1 Toxoplasmose :

Les outils biologiques font appel au contrôle sérologique (présence d'IgG et d'IgM) et à la recherche directe du parasite.

Les techniques de référence actuelles sont de type immunoenzymatique (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay ou ELISA). Elles permettent d'affirmer l'infection ou d'affirmer une immunité ancienne (distinction primo-infection et réinfestation), et parfois d'en préciser la date [127].

Le dépistage de la toxoplasmose est obligatoire avant la fin du premier trimestre de la grossesse, en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise la sérologie doit être répétée chaque mois à partir du 2e examen prénatal si la patiente n'est pas immunisée.

Ces dispositions ont été reconduites par la HAS en 2009 et le dépistage sérologique s'inscrit actuellement dans un algorithme général détaillé dans la figure 33 [128].

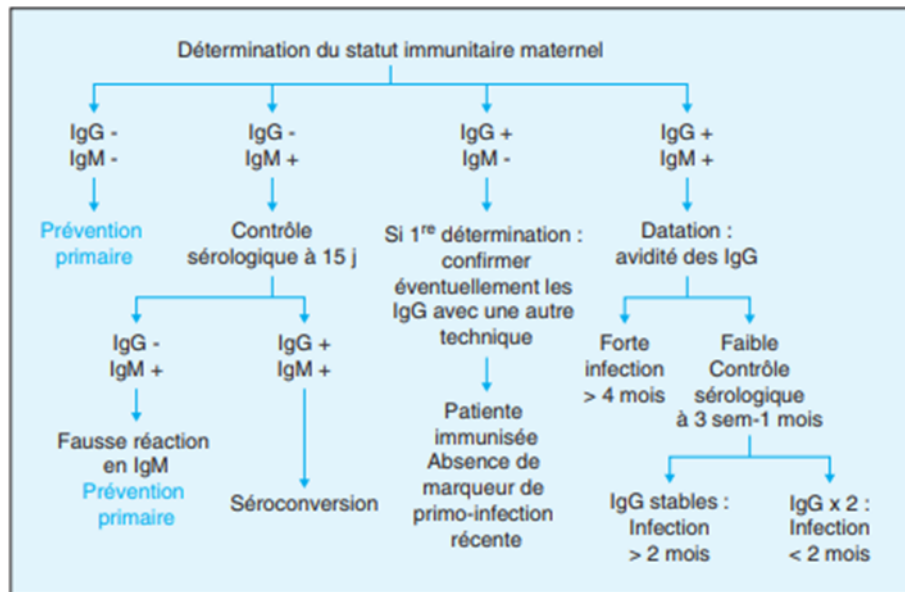


Fig. 33 : Interprétation du dépistage sérologique de la toxoplasmose en cours de grossesse

Il n'existe pas d'autre tableau sérologique permettant de diagnostiquer avec certitude une infection acquise en cours de grossesse.

La maturation de l'avidité des IgG anti-toxoplasmique est en général lente et il est donc courant qu'une faible avidité persiste plusieurs années après primo-infection.

Par ailleurs, les IgM peuvent persister plusieurs mois voire plusieurs années après primo-infection. En revanche, la recherche de signes cliniques, bien que rares et non spécifiques (adénopathies, syndrome grippal), peut aider à la datation.

Une fois que l'infection maternelle acquise en cours de grossesse est établie par les examens sérologiques, la prise en charge comprend 3 aspects : la recherche de l'infection fœtale par amniocentèse, la surveillance échographique et le traitement.

L'infection fœtale est diagnostiquée suite à environ 30 % des primo-infections maternelles, tout terme de grossesse confondu. Toutefois ce risque croît régulièrement et de façon importante avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection, tandis que le risque de forme grave avec lésions cérébrales diminue avec le terme de la grossesse.

L'amniocentèse peut être réalisée à partir de la 18e SA et au moins 4 semaines après l'infection maternelle. Son indication, en l'absence de lésions échographiques évidentes, peut être discutée pour les infections maternelles précédant la 8e SA compte tenu du faible risque de transmission à ce terme.

La recherche de toxoplasme se fait par PCR dont la sensibilité et la valeur pronostique négative sont respectivement de 88 % et 98 %. La mise en évidence d'ADN parasite dans le LA prouve définitivement l'infection congénitale mais ne renseigne pas sur la forme clinique de cette infection.

Toutefois, l'estimation de la charge parasite peut être utile à l'évaluation du pronostic fœtal : il a été montré qu'une infection maternelle acquise avant 20 SA associée à une concentration de parasites supérieure à 100/mL était prédictive à presque 100 % d'une fœtopathie sévère, alors même que l'échographie pouvait être normale au moment de l'amniocentèse [129].

2-2-2 Parvovirus B19 [134] :

Le parvovirus B19 doit être suspecté devant une éruption ou l'apparition de douleurs articulaires chez une femme enceinte. Le risque de transmission materno-fœtale est de 30 % [130].

➤ En cas de contagé (< 15 jours), seule une recherche d'IgG peut être effectuée :

- leur positivité permettra de rassurer la patiente.
- En cas de négativité des IgG, il est préconisé une sérologie de contrôle (IgG et IgM) 3 semaines après contagé afin d'exclure une primo-infection asymptomatique (figure 34).

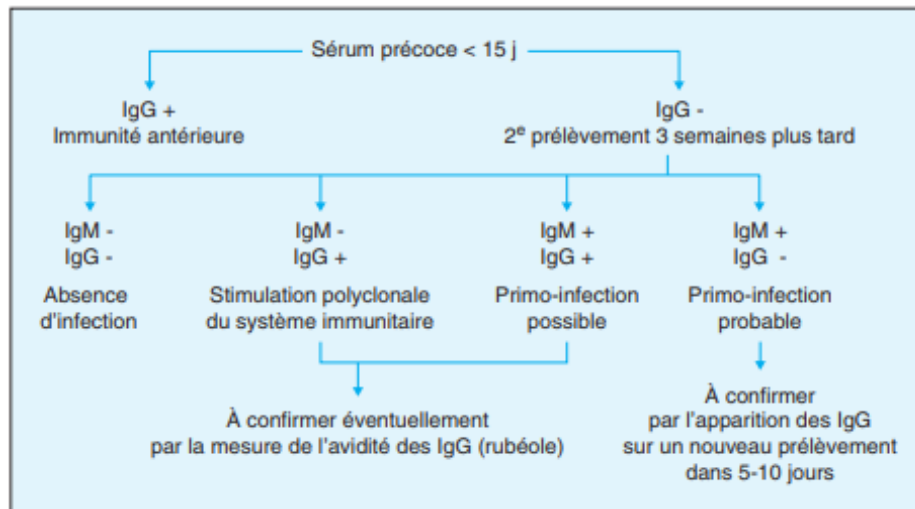


Figure 34 : Interprétation de la sérologie en cas de contagé récent (< 15 jours) pour une infection possiblement asymptomatique (rubéole, infection à parvovirus B19).

➤ En cas de symptomatologie évocatrice (éruption, arthralgies) ou contagé > 15 jours, une recherche des IgG et IgM spécifiques est recommandée (figure 35).

- En cas primo-infection maternelle confirmée avant 20 SA, une surveillance échographique fœtale hebdomadaire dans un centre de référence doit être établie. Les signes d'insuffisance cardiaque (cardiomégalie, anasarque) et les signes d'anémie (augmentation de la vitesse dans l'artère cérébrale moyenne) seront recherchés [131].

- Au-delà de 30 SA ou 20 semaines après l'infection maternelle, la patiente peut être rassurée.

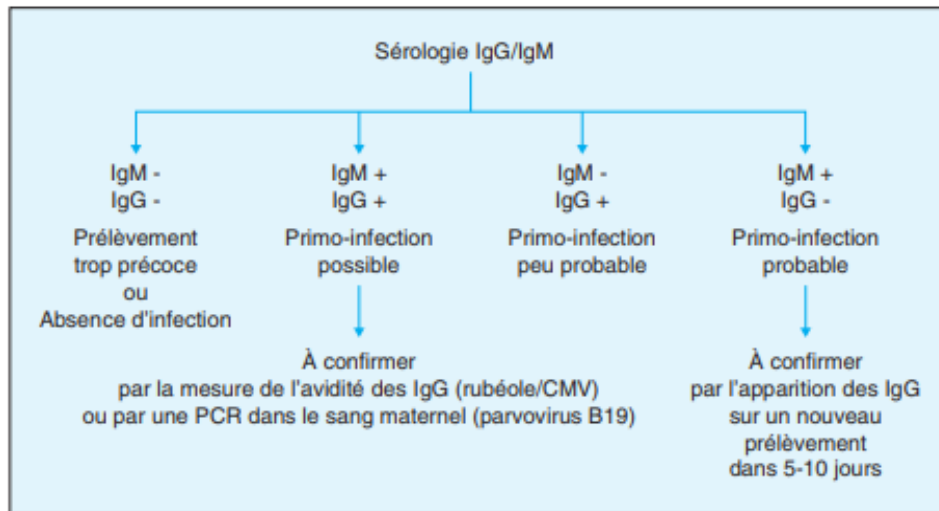


Figure 35 : Interprétation de la sérologie en cas de signes cliniques ou de contact > 15 jours (rubéole, infection à parvovirus B19).

- En cas d'anomalies échographiques évocatrices, une infection maternelle/congénitale doit être envisagée et recherchée (figure 36).

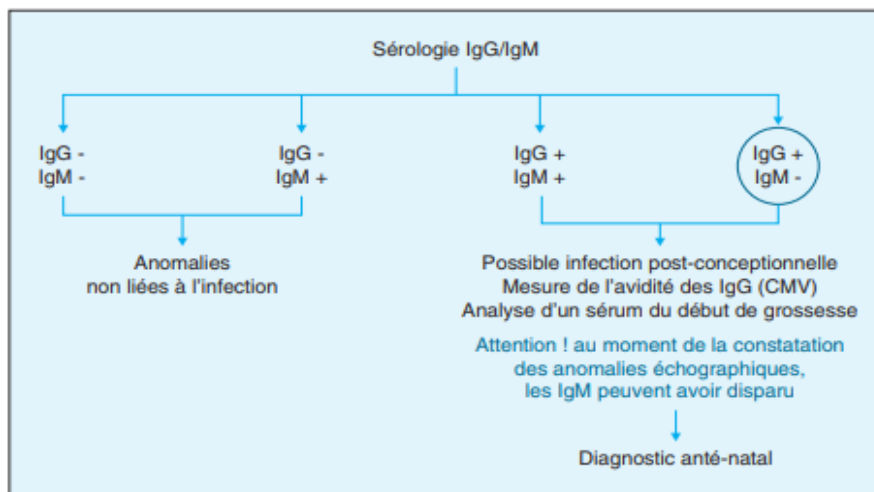


Figure 36 : Interprétation des sérologies en cas d'observation d'anomalies échographiques

Si les IgG sont négatives (quelle que soit la valeur des IgM), la responsabilité du parvovirus B19, pour expliquer les anomalies échographiques, peut être exclue.

Si les IgG sont positives, il est indiqué d'examiner un sérum du début de grossesse (sérum prélevé pour d'autres sérologies, pour le dosage de la β -hCG, pour le dépistage de la trisomie...), et ce, quelle que soit la valeur des IgM.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'IgM ne signifie pas obligatoirement primo-infection. De plus, lors de la constatation des anomalies échographiques, les IgM peuvent avoir déjà disparu. C'est pourquoi seul le diagnostic anténatal permettra de confirmer l'infection congénitale, et en cas d'anémie sévère, une transfusion in utero pourra être réalisée.

2-2-3 Cytomegalovirus [132, 134] :

Le dépistage systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse n'est actuellement pas recommandé dans la plupart des pays européens.

Néanmoins, une recherche d'IgG en début de grossesse est parfois pratiquée afin de déterminer le statut sérologique maternel notamment lorsque les patientes exercent une profession à risque. Le diagnostic de l'infection maternelle peut également être effectué en cas de symptômes maternels. Enfin, en présence d'anomalies échographiques évocatrices, une infection maternelle/congénitale à CMV doit être envisagée et recherchée. (Figure 37)

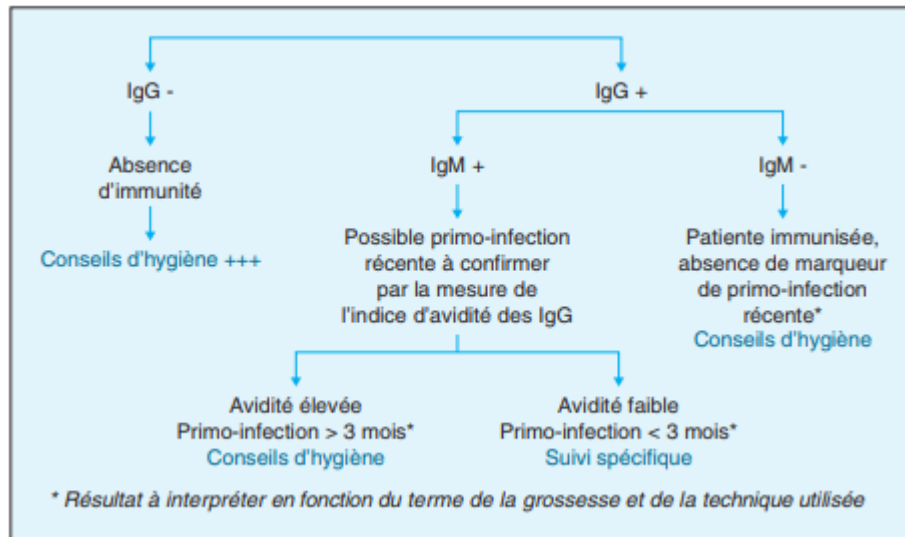


Figure 37 : Interprétation des sérologies de dépistage de l'infection à CMV.

La virémie, chez l'individu immunocompétent, serait un marqueur d'une primo-infection récente mais n'est pas utilisée dans la pratique courante dans un but diagnostique.

La virurie maternelle n'est pas un bon outil pour le diagnostic de primo-infection à CMV puisqu'elle est aussi souvent positive à l'occasion de réactivations, qui ne sont à l'origine que de très rares cas d'infections congénitales symptomatiques.

Le diagnostic de la primo-infection à CMV chez la femme enceinte repose donc essentiellement sur la sérologie :

- La présence d'IgG spécifiques signe un contact avec le virus, mais interprété isolément leur titre n'est en aucun cas indicatif de la date de survenue de la primo-infection maternelle.

- La détection des IgM spécifiques est insuffisante pour faire le diagnostic de primo-infection, et que leur présence peut être difficile à interpréter parce qu'elles peuvent également être détectées lors des réactions croisées (avec l'EBV par exemple), également au cours d'infections secondaires, ou à l'occasion d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.
- Pour ces raisons, le recours à la mesure de l'avidité des IgG spécifiques et à l'étude comparative des sérums antérieurs et/ou ultérieurs est donc le plus souvent nécessaire pour préciser le caractère éventuellement post-conceptionnel de l'infection. Le résultat de l'avidité est à interpréter en fonction du terme de la grossesse car au-delà du 1er trimestre de grossesse, une avidité élevée ne permettra en général pas d'exclure une infection postconceptionnelle. (figure 35) ;

De nombreuses infections à CMV au cours de la grossesse passent inaperçues, mais en présence d'anomalies échographiques évocatrices (RCIU, anomalies cérébrales, oligoamnios, intestin hyperéchogène, anarsaque...), une infection maternelle/congénitale à CMV doit être envisagée et recherchée (figure 38).

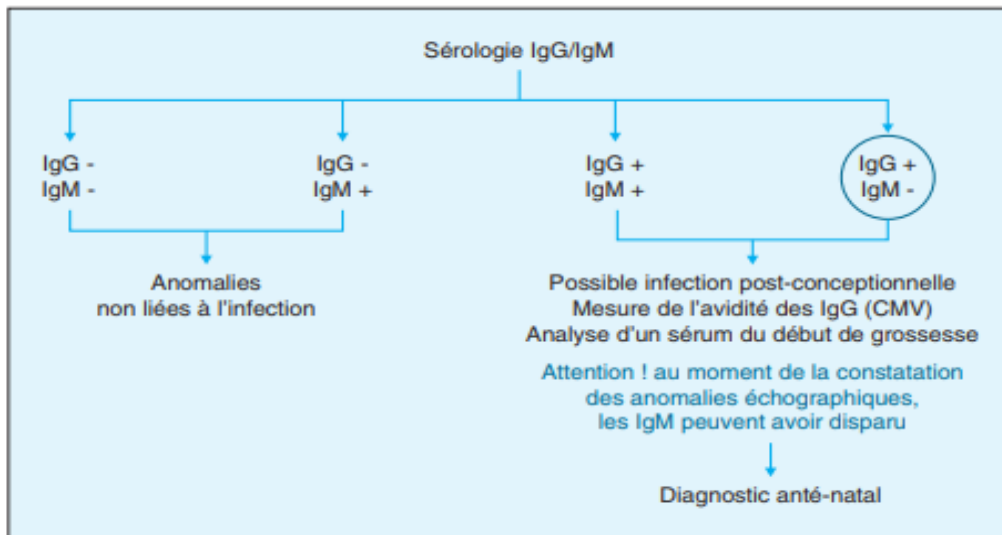


Figure 38 : Interprétation des sérologies en cas d'observation d'anomalies échographiques évocatrices de l'infection virale.

- Si les IgG sont négatives (quelle que soit la valeur des IgM), la responsabilité du CMV, pour expliquer les anomalies échographiques, peut être exclue.
- Si les IgG sont positives (quelle que soit la valeur des IgM), une mesure de l'indice d'avidité des IgG et/ou l'examen d'un sérum du début de grossesse permettra d'apprécier le caractère éventuellement post-conceptionnel de l'infection. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'IgM ne signifie pas obligatoirement primo-infection. De plus, au moment de la constatation des anomalies échographiques, les IgM peuvent avoir déjà disparu. Si les résultats obtenus sur un sérum du début de grossesse ne sont pas évocateurs d'une primo-infection à CMV (IgG+/IgM- ou IgG+/IgM+/avidité élevée) un diagnostic anténatal peut toutefois être recommandé car les IgM peuvent être fugaces, et une infection survenant dans les semaines précédant la conception ou une infection secondaire peuvent être à l'origine d'une infection fœtale symptomatique.

Le diagnostic d'infection fœtale est réalisé par la mise en évidence du génome viral (par PCR) dans le LA. La spécificité de la PCR est proche de 100 % et sa sensibilité est supérieure à 95 % si l'amniocentèse est réalisée au moins 6 semaines après l'infection maternelle et à partir de la 21e SA, ou dès la constatation des anomalies échographiques.

2-2-4 Le virus de la rubéole [135] :

En cas d'infection maternelle avant 12 SA, la fréquence de l'infection fœtale est de 90 % et le risque d'anomalies fœtales majeures est très important (de l'ordre de 90 %)[133].

Concernant, la femme enceinte, la Haute autorité de santé (HAS), en octobre 2009, a émis les recommandations suivantes: il est recommandé qu'une sérologie rubéoleuse soit proposée à l'occasion de la première consultation prénatale, en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations contre la rubéole documentées ont été antérieurement réalisées, à seule fin de déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole. Cette sérologie ne portera que sur la détection des IgG spécifiques et sera réalisée sur un seul prélèvement.

Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéoleuse devra être proposée uniquement à 20 semaines d'aménorrhées (SA), à la recherche d'une éventuelle séroconversion » [128]. Le premier objectif de la sérologie effectuée pendant la grossesse, est donc de dépister les femmes enceintes séronégatives afin de leur proposer la vaccination après l'accouchement. Le second objectif est de dépister une éventuelle primo-infection qui serait survenue entre le premier dépistage et la 20e SA. (Figure 39)

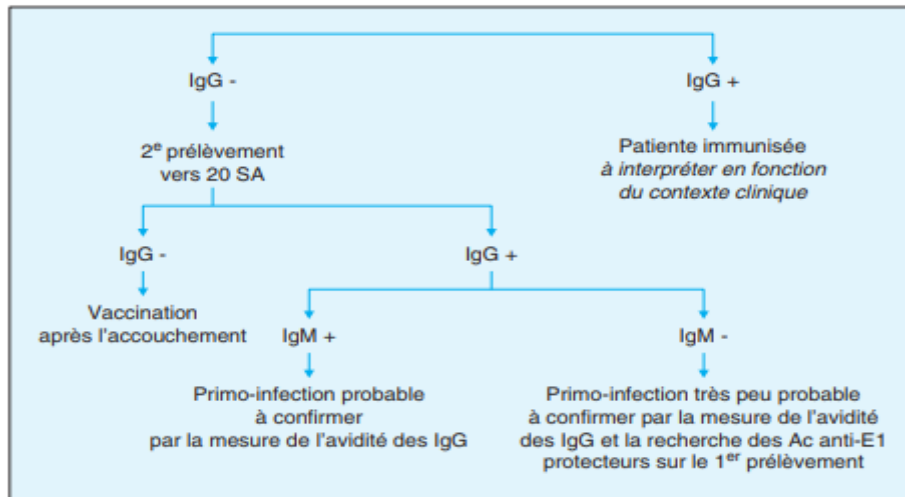


Figure39 : Interprétation de la sérologie rubéole dans le cadre du dépistage systématique.

En dehors du dépistage systématique, on peut être amené à faire le diagnostic d'une primo-infection rubéoleuse maternelle dans les circonstances suivantes : contage, signes cliniques évocateurs, ou sérologies évocatrices d'une infection active (séroconversion, augmentation du titre des anticorps).

Le diagnostic de l'infection maternelle repose essentiellement sur la sérologie : mise en évidence d'une séroconversion et/ou détection d'IgG et d'IgM spécifiques.

Les IgM spécifiques apparaissent dans les 3 jours qui suivent l'éruption et disparaissent en général en 4 à 10 semaines, selon les sujets et les techniques utilisées. Attention : le premier jour de l'éruption, les IgM sont très fréquemment absentes.

Les IgG, détectés par Elisa, apparaissent, en général, un peu plus tardivement (environ 5-8 jours après le début de l'éruption). Un titre élevé d'anticorps n'est pas en soi un marqueur de primo-infection récente.

À l'occasion d'un contage datant de moins de 15 jours, seule une recherche des IgG doit être prescrite et leur positivité permettra de rassurer la patiente. En cas de négativité des IgG, il est préconisé une sérologie de contrôle 3 semaines après contage avec dosage des IgG et des IgM afin d'exclure une primo-infection rubéoleuse asymptomatique (figure 34).

Lorsqu'il existe un contexte clinique évocateur, ou un contage datant de plus de 15 jours, le diagnostic de l'infection rubéoleuse est confirmé biologiquement par l'observation d'une séroconversion et/ou la détection conjointe des IgG et des IgM spécifiques, souvent complétées par la mesure de l'avidité des IgG rubéoleuse (figure 35).

En effet, il est aujourd'hui clairement établi que si les IgM spécifiques sont pratiquement toujours détectées au cours des primo-infections récentes (< 2 mois), lorsque l'on utilise des techniques suffisamment sensibles, elles peuvent aussi être mises en évidence dans des situations beaucoup plus fréquentes que la primo-infection : plusieurs mois/années après vaccination, au cours des réinfections, et surtout en raison de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire. Lorsque des IgM spécifiques sont présentes, il est recommandé d'avoir recours à la mesure de l'avidité des IgG pour infirmer ou confirmer une primo-infection. Une faible avidité correspond généralement à une primo-infection récente (< 1-3 mois), une forte avidité correspond à une primo-infection datant en général de plus de 3 mois. Il est à noter qu'après vaccination, l'avidité « mature » plus lentement qu'après infection naturelle et se stabilise souvent à des niveaux d'indice moyen [134].

Il existe des différences importantes de sensibilité entre les techniques de dosages des IgG malgré l'utilisation d'unités internationales. Il est souhaitable d'avoir recours au western blot/immunoblot pour déterminer la spécificité des anticorps en cas de discordance entre techniques.

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale repose soit sur la mise en évidence des IgM rubéoleuses dans le sang fœtal, soit sur la mise en évidence du génome viral dans le LA par RT-PCR. La spécificité de ces deux procédures est voisine de 100 % et leur sensibilité supérieure à 90 %, à condition :

- Qu'un délai d'au moins 6 semaines entre l'infection maternelle et la ponction de LA soit respecté ;
- Que les prélèvements ne soient pas effectués avant la 21^e SA ;
- Que le sang fœtal soit conservé et transporté à +4 °C au laboratoire mais qu'impérativement le LA soit conservé et transporté congelé.

2-2-5 Virus varicelle zona [135] :

En cas de contage maternel au cours de la grossesse ou en péri-partum, si la patiente ne rapporte pas d'histoire personnelle de varicelle, il est légitime de déterminer son statut immunitaire par la recherche des IgG anti-VZV.

En cas de sérologie négative, un contrôle sérologique ultérieur est inutile car le diagnostic de la varicelle est clinique. Par contre, la présence d'IgG indique que la patiente est immunisée mais ne permet pas d'exclure la possibilité d'une réinfection par le VZV (figure 40).

Attention : les tests sérologiques visant à mettre en évidence les anticorps anti-VZV sont, pour la plupart, moins sensibles et moins spécifiques que pour d'autres virus. De plus, il n'y a pas de relation étroite entre la concentration des anticorps et la protection.

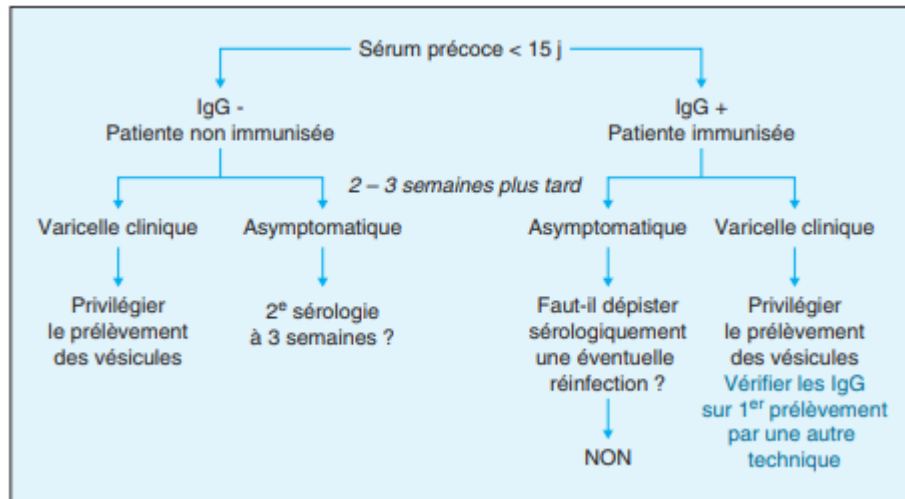


Figure 40 : Interprétation de la sérologie en cas de contage varicelleux récent (< 15 jours).

L'apparition des anticorps spécifiques se produit 2 à 5 jours après le début de l'éruption. En cas d'éruption, une recherche d'IgM spécifiques peut être effectuée sachant qu'un prélèvement sérique réalisé dès les premiers jours de l'éruption peut s'avérer trop précoce pour retrouver des anticorps. Même si elles sont pratiquement toujours mises en évidence dans les primo-infections récentes, on peut également détecter des IgM spécifiques au cours d'une réinfection, d'une réactivation (zona), ou à l'occasion d'une autre infection évolutive entraînant une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.

L'amniocentèse est possible mais est discutable dans la mesure où un résultat positif ne changerait pas la prise en charge.

2-3 L'Etude génétique :

2-3-1 Analyse des chromosomes: Etude du caryotype fœtal :

Le caryotype est l'examen de référence lorsqu'une anomalie chromosomique est suspectée en période anténatale.

Ces dernières années, la cytogénétique moléculaire par FISH a contribué à affiner de façon considérable le pouvoir de résolution. La FISH (fluorescent in situ hybridation) fait appel à des sondes non radioactives marquées par un fluorochrome (ou sondes froides) : développement d'une hybridation in situ en fluorescence.

Une autre méthode peut être utilisée: l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA)

Il peut être réalisé à partir de :

- L'amniocentèse : il est effectué par analyse microscopique des cellules en métaphase après culture cellulaire. Les cellules proviennent de la desquamation cutanée fœtale. Il n'y a pratiquement pas d'échec de culture (si le liquide n'est pas souillé par du sang), généralement, elles sont étudiées à partir du 10^{ème} jour de culture et le résultat est donné dans un délai de 15 à 21 jours.
- La cordocentèse : il est effectué sur cultures de lymphocytes permettant ainsi un résultat rapide en 72 heures mais il existe des échecs de culture de l'ordre de 5 à 10%.
- Il est aujourd'hui possible de réaliser sur le sang maternel une étude de l'ADN fœtal et cela dès la 10^{ème} semaine d'aménorrhée. Ce test génétique, qui est donc non invasif (contrairement à l'amniocentèse), n'est commercialisé que par quelques rares laboratoires.

L'analyse des chromosomes peut détecter des anomalies chromosomiques associées à de nombreuses pathologies parmi lesquelles:

- Syndrome de Down (trisomie 21)
- Syndrome d'Edwards (trisomie 18) associé avec un retard mental
- Syndrome de Patau (trisomie 13)
- Syndrome de Klinefelter, anomalie sexuelle la plus fréquente chez le garçon, provoqué par un chromosome X supplémentaire
- Syndrome de Turner, causé par l'absence d'un chromosome X chez la fille
- Permet de déterminer le sexe du fœtus...

2-3-2 Analyse des gènes [136] :

Si l'anomalie résulte de la modification d'un gène (ADN) on parle généralement de mutation. Ces mutations peuvent entraîner des dysfonctionnements plus ou moins graves : on parle alors de maladie génique ou de maladies héréditaires du métabolisme (MHM). Dans cette situation la maladie peut être monogénique ou polygénique.

Le principe du séquençage est la lecture des bases pour repérer une mutation. L'appareil utilisé s'appelle un séquenceur. Contrairement aux chromosomes, l'ADN n'est pas visible au microscope. Une étape préalable est donc nécessaire pour que le séquenceur puisse lire le gène. Elle consiste à une amplification d'ADN par PCR.

Les nouvelles générations de séquenceurs (NSG) permettent cette lecture de manière beaucoup plus rapide. Ces techniques sont généralement utilisées pour lire plusieurs gènes en même temps, voire l'ensemble des gènes d'une personne si l'indication le nécessite (on parle alors d' « exome »).

Tableau n ° X: Maladies héréditaires du métabolisme responsable d'anasarque [136].

	Anasarque	Anasarque avec oligoamnios
Pathologies lysosomales	• Galactosialidose • Mucopolysaccharidose 1, 4, 7 • Mucolipidose type 1 • Farber • Wolman • Déficit multiple en sulfatase • Niemann-Pick A et C • Gaucher	• Sialidose • Gangliosidose de type 1
Pathologie du métabolisme du cholestérol	• Dysplasie HEM	• Smith-Lemli-Opitz
Autre	• Glycogénose 4 • Déficits en D6PD, en PK • Déficit en glucose-phosphate isomérase • Déficit du cycle de Krebs • Maladie de Pearson • Déficit en 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase	• CDG 1a • Déficit en transaldolase

2-3-3 Analyses biochimique :

Elle nécessite peu de volume de liquide amniotique, 1 à 2 ml mais pur non souillé par le sang.

- Recherche d'acétylcholinestérases (ACE) : présentes en cas de défaut de fermeture du tube neural.
- Dosage de l'alphafoeto-protéine (AFP) : Son élévation est peu spécifique, elle est élevée dans les anomalies de fermeture du tube neural, dans les anomalies digestives mais aussi dans beaucoup d'autres pathologies comme les infections à parvovirus B19.
- Mesure des activités des enzymes digestives : Les enzymes digestives s'écoulent par voie anale dès l'ouverture de la membrane cloacale au cours de la 12ème SA et jusqu'à l'établissement de l'innervation du sphincter anal à la 20ème SA.
- L'activité phosphatase alcaline (PAL) : essentiellement d'origine intestinale sa valeur moyenne est de 22 unités internationales par litre entre 18 et 20 SA.
- L'activité gammaglutamytranspeptidase (GGT) d'origine biliaire, leur augmentation est fréquente dans les infections avec atteinte hépatique. Leur valeur médiane est de 300 unités internationales par litre à 18-20 SA.
- L'activité leucine amniopeptidase d'origine biliaire dont la valeur moyenne se situe à 6 unités internationales par litre à 18-20 SA. Les valeurs normales sont établies par Muller (103).

- Dosage quantitatif des protéines : Le liquide amniotique contient 4 à 5g de protéines totales. Les protéines majoritaires sont l'albumine, environs 3g/l, IgG, L'alpha-antitrypsine et la transférine.
- Dosage des phospholipides (Lecithines et sphingomyéline) et du phosphatidyl glycérol : le taux de phospholipides totaux augmente modérément jusqu'à la 35ème SA puis on observe une ascension brutale jusqu'au terme correspondant à l'apparition de surfactant alvéolaire riche en lécithine et phosphatidyl glycérol (le taux de sphingomyéline diminue lentement). Leur intérêt dans les AFPNI est d'apprécier la maturité pulmonaire considérée comme acquise quand le rapport L/S est supérieur à 2.

➤ Dosage d'enzymes lysosomiales : A la recherche de déficit, ces dosages ne sont pas effectués systématiquement car ils sont techniquement difficiles, d'où l'intérêt de stockage de cellules vivantes du liquide amniotique par congélation. Ainsi ces recherches spécialisées pourront être effectuées après décongélation en cas de bilan étiologique négatif.

2-3-4 Analyse hématologique :

➤ Le test de coombs :

Le test de coombs à la recherche d'Ac fixés sur les hématies fœtales.

Permet de mesurer immédiatement le taux d'hémoglobine sur une NFS et peut confirmer une anémie si ce taux est inférieur à 8g/dl avant le 7ème mois ou inférieur à 9g/dl ensuite. Les résultats étant obtenus immédiatement en salle de prélèvement, on peut pratiquer en même temps une transfusion in utero, ce qui permet d'éviter une seconde ponction.

➤ NFS-plaquettes : l'étude de la numération est très performante dans le diagnostic de l'AFPNI. Elle peut confirmer une anémie qui oriente vers une infection virale ou une cause hématologique. Une hypereosinophile > 5% oriente vers une atteinte virale ou parasitaire. Une thrombopénie avec des plaquettes < 120.000 oriente vers une atteinte virale ou une coagulopathie. Une hyperleucocytose est aussi en faveur d'une atteinte infectieuse. L'augmentation des réticulocytes et des érythroblastes signe l'origine hémolytique de l'anémie.

➤ Electrophorèse de l'Hb en cas de contexte ethnique et d'anémie fœtale. Cet examen met en évidence la présence d'une hémoglobine de Bait gamma 4 (absence de chaîne α).

➤ Etude des gaz du sang : cet examen a plus une valeur pronostique que diagnostique. La présence d'une acidose avec une diminution de la PO₂ et une augmentation de la PCO₂ peut faire le diagnostic d'alphathalassémie en cas de contexte ethnique avant toute étude de l'hémoglobine.

Les autres méthodes sont résumées dans le tableau XI.

3- Anatomopathologie [137] :

L'examen fœtopathologique est indispensable en cas de mort fœtale in utero, de fausse couche spontanée et d'interruption médicale de grossesse, en vue de planifier la tenue d'explorations additionnelles.

La prise de photographies cliniques et la tenue de radiographies fœtales devraient être mises en œuvre pour déterminer la présence possible d'un syndrome dysmorphique ou d'une dysplasie squelettique.

La tenue d'une autopsie devrait être fortement recommandée [138,139]

Il dresse le bilan le plus exhaustif possible des anomalies observées pour permettre un conseil génétique pertinent avec évaluation du risque de récurrence, ou déterminer l'étiologie de l'arrêt de la grossesse.

Il comprend l'examen du fœtus mais également celui du placenta :

3-1 L'examen histologique des différents organes :

Il doit être systématique thyroïde et parathyroïdes, larynx, thymus, cœur, poumons, reins, surrénales, estomac, pancréas, rate, foie, gonades, moelle cervicale, encéphale, yeux, muscle strié, peau, ainsi que de l'os et du cartilage dans les ostéochondrodysplasies, les retards de croissance et les anasarques.

Du tissu fœtal sera conservé à -80 °C pour la biologie moléculaire, indispensable en cas de suspicion de maladie métabolique : muscle, foie, poumon, rein, thymus, pointe du cœur.

Lors d'anasarque, il peut être utile de congeler des urines, du liquide d'ascite, péricardique, ou pleural pour étude biochimique [140]:

- Toxoplasmose par mise en évidence de kystes amniotiques caractéristiques.
- Infection à CMV par visualisation des cellules géantes à inclusion nucléaires dans l'axe villositaire.
- Infection à parvovirus B19 par mise en évidence d'érythroblastes à inclusions nucléaires avec répartition périphérique de la chromatine.

De même, divers prélèvements pourront être faits pour la bactériologie, la virologie ou la parasitologie.

Enfin, on veillera à prélever du tissu non altéré et vivace (ou du chorion placentaire si le fœtus est macéré) pour pouvoir réaliser un caryotype si celui-ci n'a pas été fait en prénatal, indispensable en cas de syndrome polymalformatif, de mort fœtale in utero, d'anasarque ou d'anamnios.

3-2 Examen du placenta [140]:

L'examen du placenta, adressé à l'état frais (non formolé) avec le fœtus, est indissociable de l'examen fœtal.

Il permet de réaliser un caryotype, mais également d'effectuer des prélèvements virologiques, bactériologiques et parasitologiques. On procède, là encore, étape par étape : le diamètre et la longueur, le degré de spiralisation, la couleur, le nombre de vaisseaux, la présence de nœuds ou de faux nœuds. Deux prélèvements sont réalisés pour étude histologique en régions distales et proximales.

L'aspect et la couleur des membranes sont précisés, de même que leur mode d'insertion placentaire (placenta extrachorial). Avant d'être sectionnées au ras du parenchyme et prélevées en partie pour étude anatomopathologique, le petit côté est mesuré. Le placenta est ensuite mesuré dans ses trois dimensions, et sa configuration précisée. Il est pesé et son poids comparé avec celui attendu en fonction du terme de la grossesse. On décrit les aspects des plaques basales et chorale avant d'effectuer des coupes sériées tous les centimètres à la recherche d'anomalies parenchymateuses. Trois zones non pathologiques sont prélevées, de principe pour étude histologique du tissu placentaire

4- Démarche diagnostique :

L'échographie obstétricale classique bidimensionnelle, dite de dépistage, reste la principale porte d'entrée au diagnostic de l'anasarque fœtale.

Des bilans seront demandé en fonction du ou des mécanismes suspectés de l'anasarque.

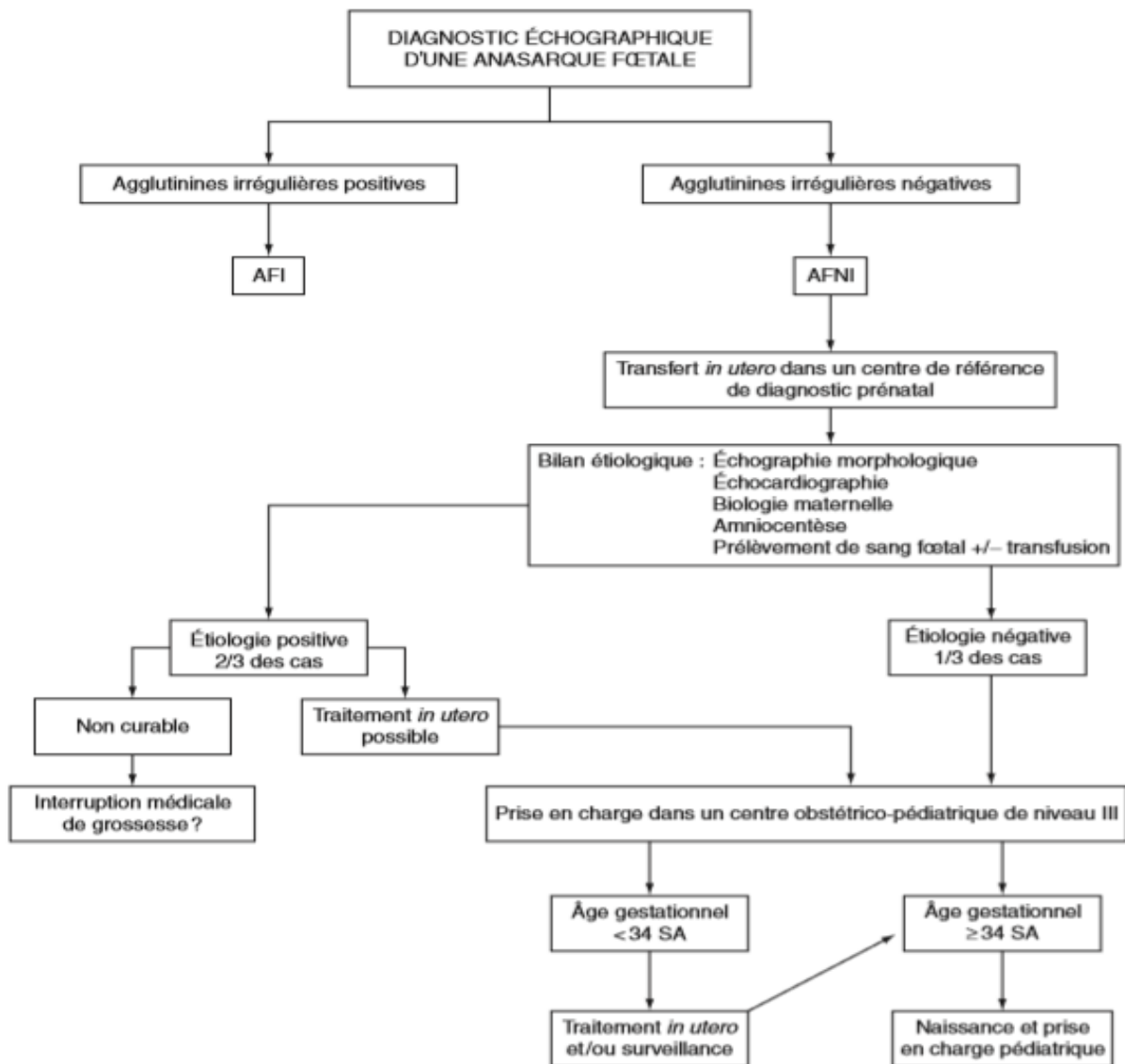


Figure 41 : Conduite à tenir devant une anasarque fœtale [97]

4-1 Première étape diagnostique :

4-1-1 Prélèvements maternels :

Dès la déclaration de la grossesse, la recherche d'agglutinines irrégulières doit être systématique chez toute femme à risque d'immunisation.

- Si RAI est positive : il s'agit d'AFPI notamment une IFM.

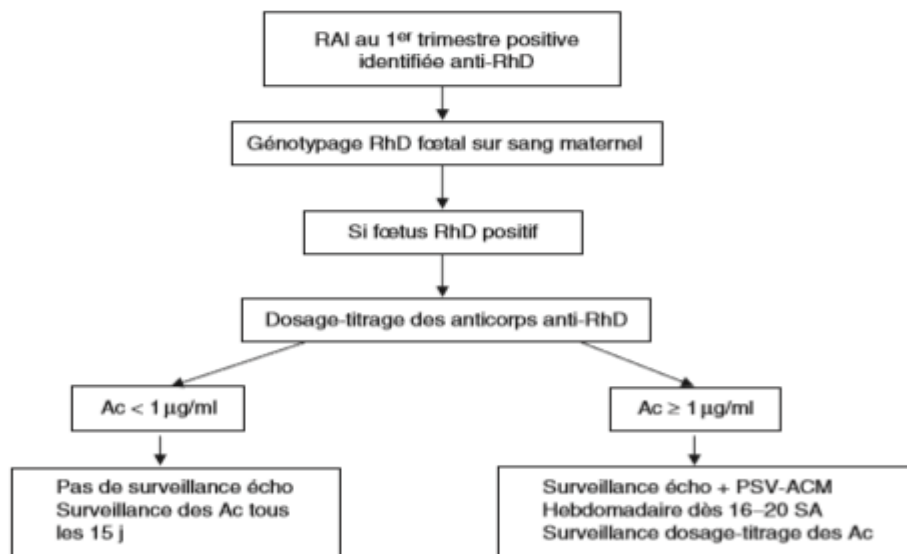


Figure 42 : Schéma de prise en charge d'une patiente ayant une allo-immunisation anti-RhD. [141]

- Si RAI est négative : il s'agit d'AFPNI
 - Un test de Kleihauer : à la recherche d'hématies fœtales dans la circulation maternelle traduisant une hémorragie foetomaternelle.
 - Une glycémie à jeun et post-prandiale à la recherche d'un diabète.
 - Une numération – plaquettes – uricémie - albuminurie à la recherche d'une anémie et d'une toxémie.
 - Une électrophorèse des protéides sanguins.

- Un bilan infectieux complet comportant une sérologie parvovirus B19, CMV, toxoplasmose, rubéole, syphilitique, herpes, HIV, hépatite.
- La recherche d'une connectivite avec recherche d'anticorps antinucléaires, anti DNA natifs et de cellule LE.

Selon le contexte, on pratique :

- Une électrophorèse de l'hémoglobine en cas de parents asiatiques ou originaux du pourtour méditerranéen à la recherche d'une alphathalassémie hétérozygote.
- Une recherche de déficit en G6PD ou en Pyruvate kinase en cas d'antécédent personnel ou familial.

Le bilan maternel est indispensable, il peut parfois orienter le diagnostic, il ne suffit jamais à lui seul. La découverte d'un diabète par exemple doit faire chercher des malformations fœtales.

4-1-2 Examen clinique fœtal à l'aide des techniques ultrasonores :

Nous avons vu dans le chapitre précédent, l'importance des étiologies malformatives associées ou non à des anomalies chromosomiques. Il est donc indispensable de les dépister au plutôt. Un certain nombre d'étiologies peuvent être déterminées lors de l'échographie qui a permis de faire le diagnostic.

Pour obtenir un maximum de sensibilité, il est indispensable de contrôler par un second examen échographique morphologique associé à un examen échocardiaque fœtal complet et à un doppler, ces examens devant être effectués par des spécialistes. On complètera par un enregistrement cardiotocographique fœtal.

4-1-3 Examen radiologique fœtal (contenu utérin) :

Il est effectué seulement en cas de suspicion de dysplasie osseuse.

Au décours de ce premier bilan, trois possibilités se présentent :

- Etiologie diagnostiquée, un caryotype fœtal s'impose vu la fréquence d'anomalies chromosomiques associées à des malformations fœtales ou à des troubles de rythme.
- En cas d'anomalies non malformative (tératome sacroccygien, chorioangiome placentaire...), éventuellement curable, il est indispensable d'éliminer une anomalie du caryotype bien que moins fréquemment associée. Cet examen ne peut être fait que par une méthode dite invasive, amniocentèse le plus souvent ou ponction de sang fœtal en cas de terme avancé.
- Etiologie non retrouvée, il faut donc passer à l'étude des prélèvements amniotiques et fœtaux. Si on considère le fœtus comme un patient, après l'examen clinique, nous passons aux examens complémentaires dont le pivot central est encore le caryotype.

4-2 Deuxièmes étapes diagnostiques : Les prélèvements amniotiques et fœtaux :

4-2-1 L'amniocentèse :

Intérêt de l'amniocentèse dans le cadre des AFP

➤ AFPI :

Dans les contextes d'immunisation foetomaternelle, l'analyse du liquide amniotique n'est envisageable qu'après un test de coombs indirect supérieur à 1/8 et un dosage pondéral supérieur à 250 UCHP, cette analyse permet d'évaluer

le degré d'anémie fœtale, par mesure de la densité optique à 450 nm, qui est augmenté par la présence de bilirubine libre résultant de l'hémolyse fœtale. L'incidence de Liley correspond à la différence entre le taux mesuré et le taux théorique.

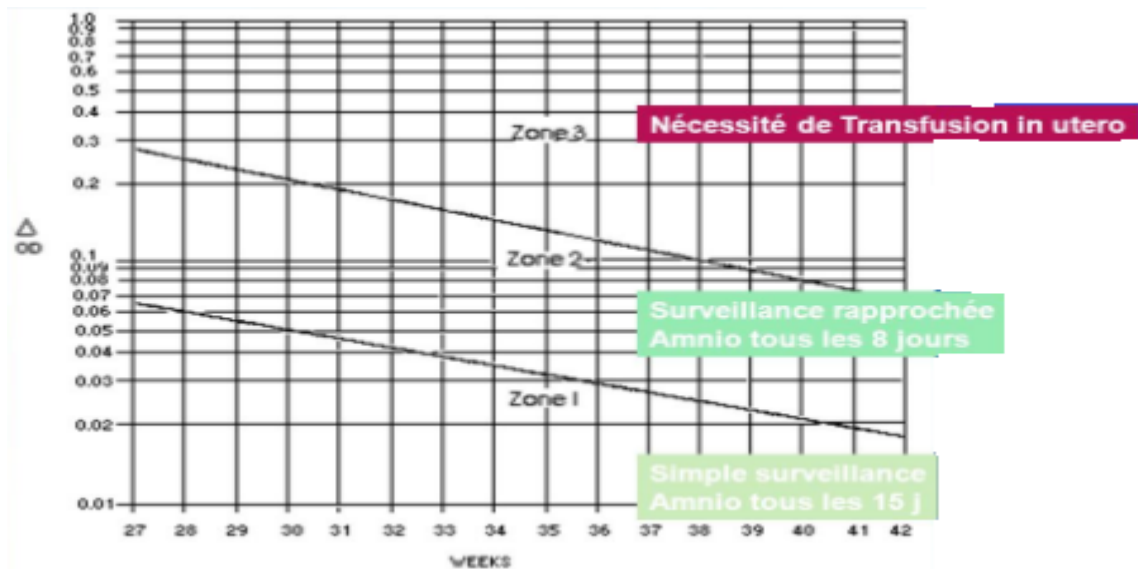


Figure 43: Diagramme de Liley [142]

Le résultat est rapporté sur le diagramme de Liley qui comporte trois zones de risque en fonction du terme. Les fœtus dont l'indice se situe en zone 3 sont à risque élevé d'anémie sévère (danger de mort in utero) justifiant un contrôle sanguin fœtal [142].

➤ **AFNI :**

→ **L'étude du caryotype fœtal**

→ **L'analyse biochimique**

→ **Analyses infectieuses en particulier virales et parasitaires**

- L'analyse en microscopie électronique : peu utilisé en pratique clinique permet exceptionnellement d'isoler directement le virus pour la rubéole et le parvovirus B19 le plus souvent après mise en culture de lymphocytes ou de fibroblastes.
- Recherche d'ADN spécifique parvovirus B19 par dosages d'hybridation et PCR
- Recherche du génome de T.gondii dans le LA par PCR et inoculation à la souris.
- Recherche du CMV par PCR et par culture sur cellule MRCC.

4-2-2 La cordocentèse :

Intérêt de la cordocentèse dans le cadre des AFP

➤ AFI :

Permet de réaliser un test de coombs à la recherche d'Ac fixés sur les hématies fœtales.

➤ AFNI :

- Caryotype fœtale
- Etude biochimique du sang fœtal : tous les paramètres peuvent être étudiés comme chez l'adulte ou l'enfant. On étudiera l'activité enzymatique hépatique, l'électrophorèse des protides avec un dosage des IgM totales et spécifiques ainsi que l'activité enzymatique lysosomiale en cas de négativité du bilan étiologique.
- La protidémie fœtale est souvent basse
- Un bilan hépatique perturbé est le signe d'une insuffisance hépatique souvent liée à une infection.

- NFS-plaquettes
- **Electrophorèse de l'Hb**
- **Etude des gaz du sang**
- **Etude infectieuse**

4-2-3 Prélèvement des épanchements :

Ils se font toujours sous contrôle échographique. On pourra dans certains cas mettre en place dans le même temps des systèmes de drainage. (Etude cytologique, biochimique et recherche infectieuse)

4-3 Troisième étape diagnostique : Hyperspécialisée et invasive :

Elle sera effectuée en cas de bilan étiologique négatif c'est :

4-3-1 La choriocentèse :

Elle consiste à rechercher des maladies métaboliques dont le diagnostic est primordial en vue d'une grossesse ultérieure car certaines anomalies peuvent être détectées par l'étude de l'ADN sur prélèvement des villosités chorales. On reprendra les cultures de cellules fœtales à partir du liquide amniotique ou du sang fœtal congelé ou non. On pourra effectuer des prélèvements de foie ou cutanés fœtaux.

4-4 Etape diagnostique post-natale :

Elle n'est pas négligée, tout particulièrement quand aucune étiologie n'a été retrouvée au décours du bilan précité, ou quand le bilan n'a pu être complet en raison d'une mort in utero.

Lors de l'accouchement, on prélèvera du sang au cordon afin de faire une étude biologique et biochimique complète, une étude sérologique et une étude infectieuse par inoculation éventuelle aussi qu'un caryotype s'il n'a pas été fait en anténatal.

En cas de naissance d'enfant vivant, les pédiatres réaliseront un examen clinique avec des examens radiologiques et échographiques complétés par les examens biologiques et infectieux.

En cas d'enfant mort-né, une autopsie sera proposée aux parents. L'examen placentaire macroscopique et microscopique est indispensable car il permet de faire de nombreux diagnostics.

On n'oubliera pas l'étude infectieuse placentaire avec recherche virale et parasitaire.

Le bilan diagnostique est primordial pour le management des AFP, car c'est de l'étiologie que découle le pronostic immédiat et donc la conduite thérapeutique. La détermination de l'étiologie exacte est indispensable pour établir un conseil génétique. C'est pourquoi en cas d'AFPNI dite idiopathique, il est important de conserver du liquide amniotique, du sang fœtal prélevé in utero ou au cordon, les lames histologiques de prélèvements fœtaux, de faire des sérothèques, car de nouvelles étiologies sont découvertes chaque jour.

Tableau n ° XI. Exploration par étapes de l'anasarque fœtoplacentaire non immune [31]

<i>Etape</i>	Examen correspondant
ÉTAPE I : Urgence	Imagerie fœtale • Échographie obstétricale morphologique détaillée et évaluation de la circulation fœtale • Doppler (ACM, veineuse, artérielle) • Échocardiogramme fœtal Sang maternel • Hémogramme • Kleihauer-Betke • Type sanguin ABO et statut antigénique • Test indirect de Coombs (dépistage des anticorps) • Dépistage de la syphilis • Titres de phase aiguë (parvovirus, toxoplasmose, cytomégalo virus, rubéole) • Épreuves de fonction hépatique, acide urique, de coagulation (syndrome en miroir) • Anticorps SS-A, SS-B (bradyarythmie fœtale) • Selon l'origine ethnique : électrophorèse de l'hémoglobine, dépistage de la carence en G6PD
EtapeII : Exploration effractive Orientation Traitement	Liquide amniotique • FISH ou QF-PCR, suivies du caryotypage ou d'une analyse sur microréseau • PCR visant le CMV • PCR visant le parvovirus-B19 / la toxoplasmose (certains cas) • Cultures de CMV et bactériennes dans certains cas • Conserver les cellules amniotiques et le surnageant pour la tenue de futures études • Extraction d'ADN lorsque la présence d'une alpha-thalassémie est soupçonnée • Évaluation de la maturité pulmonaire fœtale (en fonction de l'âge gestationnel) Prélèvement de sang fœtal (spécialiste en MFM) • Hémogramme, formule leucocytaire, numération plaquettaire • Test direct de Coombs • Groupe et type sanguins • Caryotypage (standard) en tenant compte de l'analyse sur microréseau d'ADN • Sérologies TORCH / virales • Protéïnémie / albuminémie / épreuves de fonction hépatique (dans certains cas seulement) • Électrophorèse de l'hémoglobine (en fonction de l'origine ethnique) Aspiration de cavité (peut être effectuée au moment de l'amniocentèse) • Numération lymphocytaire • Protéïnémie / albuminémie • Créatininémie / ionogramme (ascite) • PCR visant le CMV et cultures virales et bactériennes Envisagez une consultation en néonatalogie (en fonction de l'âge gestationnel)
Etape III Post- accouchement	Examen du placenta Survie néonatale • Examen physique détaillé • Monitoring cardiaque • Échographie crânienne • Échographie abdominale • Échocardiographie • Hémogramme, épreuves de fonction hépatique, taux de CK, albuminémie, protéïnémie • TORCH, culture virale • Tests spécialisés guidés par les résultats du bilan prénatal Décès néonatal / fœtal • Photographies cliniques • Culture de cellules fœtales (peau, autres) • Congélation des tissus fœtaux et du surnageant de LA • Mise en banque de l'ADN fœtal • Étude squelettique • Pathologie placentaire • Autopsie10

VII- Traitement

L'anasarque fœtoplacentaire constitue une urgence médicale qui nécessite une orientation d'urgence vers un spécialiste en médecine fœtomaternelle et un généticien médical aux fins de la tenue d'une évaluation rapide. Le fœtus hydropique se trouve habituellement dans un état précaire et les retards même minimes peuvent empêcher l'accès à des interventions salvatrices.

Le diagnostic prénatal permet d'une part un traitement in utero efficace lorsque l'étiologie le permet et d'autre part d'anticiper une prise en charge néonatale immédiate

1- Méthodes :

1-1 Traitement symptomatique :

Il existe des traitements symptomatiques qui sont susceptibles d'améliorer le pronostic.

➤ Evacuation des épanchements :

Qui permet :

L'amélioration de l'expansion pulmonaire afin d'éviter une hypoplasie pulmonaire, d'autant plus qu'il existe un hydrothorax mais aussi en cas d'ascite volumineuse et d'autant plus que le terme est précoce.

Prolongation de la grossesse par diminution du volume fœtal et régression de l'hydramnios en améliorant les capacités de déglutition.

Régression de l'anasarque en interrompant le cercle vicieux (la compression par les épanchements provoquant un obstacle au retour veineux).

➤ **Injection d'albumine intrapéritonéale**

En partant du principe que les fœtus en anasarque sont souvent hypoprotidémiques, Shimokawa (189) a traité une AFPNI idiopathique à 30 SA par injection d'albumine en intrapéritonéal.

Il a observé une accélération de la diurèse fœtale et la régression de l'œdème en deux semaines et de l'ascite en trois semaines. L'enfant est né à terme et en bonne santé.

On peut discuter en cas d'hypoprotidiémie importante prouvée l'injection d'albumine en intrapéritonéale et pourquoi pas en intraveineuse fœtale. Nous pensons qu'une meilleure connaissance physiopathologique des anasarques pourrait aboutir à de nouvelles thérapeutiques in utero palliatives sinon curatives.

1-2 Traitement étiologique [31] :

Les options de traitement fœtal in-utéro en présence d'une AFP dépendent de l'étiologie et de l'âge gestationnel au moment du diagnostic. Les options disponibles consistent en :

1-2-1 Traitement étiologique de l'AFPI :

- Traitements médicaux chez la mère : association de prométhazine hydrochloride et de substrats de globules rouges Rhésus positif, des perfusions d'immunoglobulines non spécifiques à fortes doses
- Traitements transfusionnels in utero : Transfusion intrapéritonéale, Transfusions intravasculaires (Transfusion simple ou Exsanguino-transfusion)
- Échanges plasmatiques.
- Accouchement prématuré

1-2-2 Traitement étiologique de l'AFPNI :

- Une transfusion intra-utérine visant l'anémie
- La tenue répétée d'une ponction ou d'une insertion de shunt visant l'épanchement pleural, l'ascite ou des lésions kystiques thoraciques
- Traitement anti-infectieux
- Un traitement intravasculaire ou maternel au moyen d'antiarythmiques pour contrer la tachyarythmie fœtale, en étroite collaboration avec des cardiologues
- Une chirurgie au laser visant le syndrome transfuseur- transfusé grave ou précoce s'accompagnant d'une anasarque (stade IV); et une chirurgie fœtale ouverte, lorsque cela s'avère possible, ou une ablation au laser ou par radiofréquence visant les anomalies structurelles majeures associées à l'AFNI.
- Accouchement prématuré
- Une interruption médicale de la grossesse

2- Les Indication :

2-1 L'Anasarque foeto-placentaire immunologique [143] :

Possibilités thérapeutiques pendant la grossesse Elles dépendent du terme.

2-1-1 Accouchement prématuré :

Il se fait par déclenchement du travail ou par césarienne en fonction des conditions obstétricales. Il permet de soustraire le fœtus aux effets des anticorps. Cette attitude est préconisée en cas d'aggravation de l'immunisation après 35 SA, ou après 39 SA si le fœtus est atteint, même si une aggravation n'est pas apparue. Avant 35 SA, les traitements in utero sont préconisés dans les cas graves.

2-1-2 Traitements médicaux chez la mère :

Ce sont l'association de prométhazine hydrochloride et de substrats de globules rouges Rhésus positif, des perfusions d'immunoglobulines non spécifiques à fortes doses : ces techniques étant astreignantes, coûteuses et globalement peu efficaces.

2-1-3 Échanges plasmatiques :

Le but est d'abaisser la concentration des anticorps maternels en dessous de 1 µg/ml.

L'indication est portée sur la notion d'antécédents graves d'atteinte fœtale, le père étant homozygote pour D et la concentration sérique de l'anticorps anti-D inférieure à 4 µg/ml.

Si les indications sont respectées, elles permettent d'aboutir à de bons résultats, mais le caractère astreignant et les risques pour la mère, ainsi que les progrès de l'échographie interventionnelle ont conduit, pour ces thérapeutiques également, à leur abandon par la plupart des centres spécialisés.

2-1-4 Traitements transfusionnels in utero [141] :

Les Indications des traitements transfusionnels sont portées sur le résultat du dosage extemporané du taux d'hémoglobine du fœtus. Le traitement transfusionnel est indiqué s'il est inférieur à 8 g/dl avant le 7e mois de grossesse, ou inférieur à 9 g/dl ensuite.

- **Transfusion intra-péritonéale** : sous contrôle échographique et consiste à injecter en intrapéritonéal un volume de sang compatible en fonction du terme, qui va rejoindre la circulation fœtale par voie lymphatique
- **Transfusions intra-vasculaires** : une transfusion fœtale nécessite une préparation du sang à transfuser adaptée : hémocrite élevée (> 70%) avec contrôles viraux négatifs (HIV, CMV, Hépatites, BW...) et irradiation à 75 Gray (pour éviter une réaction du greffon contre l'hôte)
 - **Transfusion « bolus »** : technique rapide avec risque de surcharge sur un myocarde Hypoxique
 - **Exsanguino-transfusion** : technique de choix, plus lente mais mieux tolérée sur le plan hémodynamique

Les trois techniques de transfusion du fœtus dont nous disposons sont complémentaires; il est donc indispensable au sein d'un centre spécialisé d'en avoir l'expérience, pour choisir la mieux adaptée. L'exsanguino-transfusion in utero est la technique de choix pour les formes graves anémiques ou hydropiques. Elle peut être largement excédentaire ou être remplacée par la transfusion intravasculaire, dans les formes intermédiaires. La transfusion intrapéritonéale permet de temporiser d'une semaine au moins dans les formes graves avant 16 SA quand l'abord vasculaire est difficile, ou dans les formes plus tardives lorsqu'il semble risqué ou n'est pas techniquement réalisable.

2-2- L'anasarque foeto-placentaire non immunologique :

2-2-1. Pathologies maternelles :

Leur traitement peut parfois suffire à améliorer le pronostic, par exemple, normalisation de la glycémie en cas de diabète ou traitement d'une anémie.

2-2-2 Pathologies fœtales :

Tableau n ° XII : Traitements fœtaux visant l'anasarque non immune [31]

1. Transfusion intra-utérine visant l'anémie
— Érythroblastopénie chronique acquise maternelle
— Hémorragie fœto-maternelle
— Hémolyse fœtale (G6PD)
— Infection fœtale à parvovirus
2. Tenue répétée d'une ponction ou d'une insertion de shunt
— Épanchement pleural
— Ascite
— Lésions kystiques thoraciques
— Malformation kystique adénomatoïde
— Séquestration pulmonaire
— Lymphangiectasie pulmonaire
3. Traitement intravasculaire ou maternel au moyen d'antiarythmiques
— Tachyarythmie fœtale
— Bloc auriculoventriculaire (anti-SS-A/SS-B)
4. Interventions fœtales : chirurgie fœtale ouverte ou ablation au laser / par radiofréquence
— Malformation kystique adénomatoïde
— Séquestration
— Tératome sacrococcygien
— Syndrome transfuseur-transfusé (stade IV)
5. Autres
— Antithyroïdiens (thyrotoxicose fœtale)

Plusieurs cas de figure peuvent être identifiés :

2-2-2-1 La lésion est curable en postnatal un traitement in utero est possible, le terme est inférieur à 34 semaines : il faut traiter in utero [141] :

2-2-2-1-1 Troubles du rythme supraventriculaires :

Le traitement fœtal est assuré par voie transplacentaire après administration maternelle d'anti-arythmiques per os.

Le but est de guérir l'arythmie ou bien de ralentir la fréquence ventriculaire.

Le traitement prolonge de façon significative la durée de la grossesse (15 jours en moyenne).

Les deux médicaments utilisés classiquement en première intention sont :

- La digoxine (1 000 mg en traitement d'attaque puis 500 à 750 mg en entretien)
- Ou l'amiodarone (1 600 mg en traitement d'attaque puis 800 mg en entretien).
- Le flécaïnide est une alternative de plus en plus utilisée sous réserve d'une surveillance cardiologique maternelle attentive.

Protocole habituel : [145]

Digoxine en première intention per os à la dose de 1000 à 1500µg/24 h jusqu'à normalisation du RCF qui se fait en général en moins de quatre jours.

On poursuit ensuite aux doses de 500 à 750µg/24h en entretien jusqu'à l'accouchement.

La régression de l'hydrops est toujours plus lente.

En cas d'échec au 5ème jour avec une digoxinémie maternelle $\geq 1\text{ng/ml}$, on ajoute de l'amiodarone à la dose d'attaque de 1200 mg puis en dose d'entretien 400 à 600 mg, en limitant la durée du traitement à six semaines pour éviter l'hypothyroïdie fœtale.

A l'heure actuelle, la mise à disposition du Flécaïnide a modifié l'abord thérapeutique. Le médicament est utilisé en deuxième intention après échec de la digoxine ou d'emblée en première intention [146]

Limites du traitement : [145]

Il existe environ 1/3 d'échec. Le traitement est d'autant plus efficace que l'anasarque est moins importante, d'où l'intérêt du dépistage précoce des troubles du rythme avec leur traitement immédiat

2-2-2-1-2 Chylothorax : [147]

La présence d'un épanchement pleural bilatéral associé à une anasarque semble être corrélée à une mortalité prénatale avoisinant 100 %.

Dans le cas du chylothorax, le drainage in utero par pose de drains pleuro-amniotiques sous contrôle échographique diminue la mortalité à 50 %

Il doit être envisagé comme une urgence thérapeutique.

2-2-2-1-3 Anémie fœtale :

Le but est d'atteindre le taux de 14g/dl en cas d'anasarque ou 16g/dl si le fœtus n'est pas hydropique. Le résultat du test de Kleihauer final aide à déterminer la date de l'intervention suivante

•La transfusion intrapéritonéale [148]

Cette technique n'est pratiquement plus utilisée depuis le progrès de l'abord vasculaire fœtal, car elle avait comme inconvénient de ne pas être efficace en cas d'anasarque, et de devoir être répétée chaque semaine.

Elle sera une des alternatives à l'abord vasculaire dans les termes très précoces. Plusieurs équipes ont eu recours à cette voie et ont fait état de succès à des termes de 14 à 18 SA. Il est probable que la transfusion intrapéritonéale a permis de gagner les quelques jours nécessaires à la réalisation d'un abord vasculaire dans des conditions de sécurité raisonnables.

• **Transfusion intravasculaire** [141]

La transfusion fœtale par abord funiculaire sous guidage échographique est la technique de référence actuelle.

Elle est techniquement faisable de manière habituelle à partir de 20 SA. À des termes plus précoces, elle devient techniquement délicate et fait parfois envisager une transfusion par voie intrapéritonéale fœtale. À l'inverse, à des termes plus avancés, la décision de provoquer la naissance peut être une alternative à la transfusion intravasculaire.

Les avantages théoriques de l'exanguinotransfusion intra-utérine (ETIU) par rapport à la transfusion intra-utérine (TIU) sont : éviter une surcharge volémique liée à des volumes importants de transfusion en cas d'anémie profonde ; d'épurer le sang fœtal des globules rouges RhDpositifs persistants dont l'hémolyse va se poursuivre après une transfusion simple et qui pourrait aboutir à une récurrence plus précoce de l'anémie fœtale.

Du fait de sa simplicité et de sa rapidité, surtout en cas de conditions d'abord vasculaire fœtal difficiles, la TIU simple est la technique de référence, d'autant que les bénéfices attendus de l'ETIU ne semblent pas se confirmer.

Les indications s'étendent à toutes les causes d'anémie fœtale en dehors bien sûr de l'alphathalasémie majeure qui est létale. Les résultats semblent donc spectaculaires.

On surveillera comme pour les isoimmunisation rehesus par des échographies rapprochées (hebdomadaire) à la recherche de la réapparition d'une ascite ou des signes de mauvaise tolérance fœtale.

La TIU peut être à l'origine de complications sévères, voire la mort fœtale, qui peuvent être provoquées par une thrombose, une dissection ou un hématome des vaisseaux du cordon, une hémorragie au point de ponction, une hémorragie fœtomaternelle ou encore un hématome rétroplacentaire. Plus rarement, le geste peut être responsable d'un accouchement prématuré ou d'une rupture prématurée des membranes. [144]

2-2-2-1-4 Maladies infectieuses :

2-2-2-1-4-1 Infection à Parvovirus B19 : [153]

La première option thérapeutique est l'abstention. Ce traitement conservateur est envisageable si l'échographie retrouve un fœtus actif avec une anasarque minime ou en cours de régression. Une surveillance échographique quotidienne puis hebdomadaire rigoureuse est alors poursuivie pendant 6 à 12 semaines. L'anasarque peut être résolutive dans 34 des cas quand elle est modérée.

La deuxième possibilité thérapeutique est la ponction de sang fœtal à but diagnostique et thérapeutique réalisable à partir de 18 SA. Cette transfusion in utero peut être répétée jusqu'à ce que les progéniteurs érythroïdes soient à nouveau fonctionnels, l'anémie corrigée et l'anasarque en voie de résorption. Dans plus de la moitié des cas, une seconde transfusion doit être réalisée. L'efficacité thérapeutique est appréciée sur la disparition progressive des signes échographiques de l'anasarque et la diminution de la vitesse au pic systolique de l'artère cérébrale moyenne.

Une revue de la littérature reprenant les résultats de 82 études étudiant le traitement des AFP à parvovirus B19 (abstention versus exsanguino-transfusion) montre que la survie est de 82 chez les fœtus transfusés versus 55 en cas de traitement conservateur.

2-2-2-1-4-2 Infection à Cytomégalo­virus [154] :

Il n'existe aucun traitement validé de l'infection congénitale à CMV pendant la grossesse. Deux pistes thérapeutiques sont en cours d'évaluation : les antiviraux et les injections d'immuno- globulines spécifiques.

Concernant les antiviraux, le valaciclovir semble actuellement être la seule molécule candidate, il s'agit d'une molécule bien tolérée et présentant une bonne biodisponibilité chez la femme enceinte et le fœtus. Il a été montré que le traitement par valaciclovir de femmes enceintes dont les fœtus étaient infectés permettait de faire baisser de façon significative la charge virale sanguine foetale. Une étude française multicentrique testant l'efficacité du valaciclovir pour traiter l'infection foetale est en cours (étude Cymeval II) et les résultats devraient être disponibles en 2014.

Une étude pilote avait suggéré l'efficacité de l'injection d'immunoglobulines hyperimmunes sur la transmission du virus au fœtus ainsi que sur la sévérité de l'atteinte foetale. Ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude randomisée italienne qui vient de se terminer et qui montre l'absence d'efficacité de ce traitement. Une autre étude randomisée est actuellement en cours aux États-Unis.

2-2-2-1-4-3 Toxoplasmose [155] :

Lorsqu'une infection est présente chez la mère mais non chez le fœtus, la spiramycine est utilisée à des fins de prophylaxie foetale. Son utilisation vise à

prévenir la transmission verticale du parasite au fœtus et n'est donc indiquée qu'avant l'apparition d'une infection fœtale. Il est administré à raison de 1 g (3 millions U) par voie orale toutes les 8 heures. Elle est prescrite pour la durée de la grossesse lorsque l'amplification en chaîne par polymérase du liquide amniotique donne des résultats négatifs pour ce qui est de *T. gondii*.

Lorsque la présence d'une infection fœtale a été confirmée ou est fortement soupçonnée, la pyriméthamine et la sulfadiazine sont utilisées aux fins de la prise en charge. La pyriméthamine est un antagoniste de l'acide folique qui agit de façon synergétique avec les sulfonamides. Ce médicament ne devrait pas être utilisé au cours du premier trimestre, en raison de son potentiel tératogène. Il engendre une inhibition médullaire osseuse réversible et proportionnelle à la dose administrée; ainsi, son utilisation doit être combinée à celle d'acide folinique. L'utilisation combinée de pyriméthamine et de sulfadiazine entraîne une baisse significative de la gravité de la maladie.

Tableau n ° XIII: Traitement curatif anténatal de la toxoplasmose congénitale [118].

Médicaments	Principe	Dose	Contre-indications, effets secondaires
Pyriméthamine (Malocide®)	Inhibition de synthèse de l'acide folique	50 mg/j	Pancytopénie
Sulfadiazine (Adiazine®)	Inhibition de synthèse de l'acide folique	3 g/j	Contre-indiquée si déficit en G6PD Pancytopénie Allergies cutanées Cristallurie
Acide folinique (Lederfoline®)	Supplémentation en acide folinique	50 mg/semaine	

La détection de lésions fœtales, en particulier cérébrales, est de mauvais pronostic et doit faire évoquer l'opportunité d'une IMG.

Cas particuliers :

Infections fœtales du premier trimestre (< 16 SA) de grossesse sans anomalies échographiques. Compte tenu du mauvais pronostic global des infections précoces du fœtus et du risque d'apparition de lésions retardées, un traitement médical peut être sérieusement mis en balance avec une IMG.

2-2-2-1-4-4 La rubéole [118] :

Il n'existe pas de traitement antiviral actif contre le virus de la rubéole.

La mise en évidence d'une infection fœtale avant 12 SA amène habituellement à discuter d'une IMG, compte tenu de la fréquence et de la gravité des conséquences fœtales à ce terme. L'alternative est une surveillance échographique attentive.

Pour les infections survenues entre 12 et 18 SA, les couples – futurs parents – sont informés de la possibilité de séquelles auditives de degré variable, habituellement accessibles à un traitement spécialisé.

Lorsque la poursuite de la grossesse est envisagée, un contrôle postnatal de l'infection rubéolique congénitale est effectué chez le nouveau-né. Le virus peut être retrouvé dans les sécrétions nasopharyngées durant plusieurs mois.

2-2-2-1-4-5 La varicelle [156] :

L'acyclovir est un analogue nucléosidique synthétique qui inhibe la réplication des virus humains de l'herpès, y compris le VZV. L'acyclovir traverse facilement le placenta et sa présence peut être constatée dans les tissus fœtaux, le sang de cordon ombilical et le liquide amniotique. Il peut inhiber la réplication virale au cours de la virémie maternelle, limitant ainsi le passage transplacentaire du virus.

Les données publiées depuis le lancement de l'acyclovir n'indiquent pas une hausse des effets indésirables associés à son utilisation pendant la grossesse³⁵.

Par comparaison avec un placebo, l'acyclovir par voie orale limite la durée de la fièvre et atténue les symptômes de l'infection à la varicelle chez les enfants immunovulnérables et les adultes immunocompétents, lorsque le traitement est entamé dans les 24 heures de l'apparition du rash.

Dans les cas de graves complications à médiation virale (p. ex. la pneumonite), la American Academy of Pediatrics déclare que l'administration d'acyclovir par voie intraveineuse devrait être envisagée. Il n'est pas administré à des fins prophylactiques aux femmes exposées pendant la grossesse.

2-2-2-1-5 Syndrome transfuseur-transfusé :

Coagulation des anastomoses par un laser Nd:YAG, sous contrôle échodopographique

2-2-2-1-6 Autres thérapeutiques [149] :

D'autres pathologies peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical in utero mais leur efficacité reste controversée. C'est le cas par exemple des valves de l'urètre postérieur avec mégavessie pour lesquels la pose d'un drain vésico-amniotique est souvent tentée [150].

Il y a également le cas des tératomes sacro-coccygiens, le traitement consiste en une réduction tumorale in utero par radiofréquence, laser Yag ou encore par chirurgie in utero. Il y'a aussi le cas d'hernie de la coupole diaphragmatique

Mais pour l'instant ces interventions sont anecdotiques et techniquement difficiles, et n'a pas fait la preuve de son efficacité, de même que les injections intrapéritonéales d'albumine ou bien encore les embolisations vasculaires.

2-2-2-2 La lésion est curable en postnatal, un traitement in utero est possible, le terme est supérieur 34 semaines :

Il peut paraître logique d'extraire l'enfant. En réalité, les difficultés attendues pour réanimer ces enfants, ajoutées à celles pour réaliser un accouchement par voie basse, font préférer le traitement in utero même à un terme tardif. La réanimation sera plus facile sur un enfant moins œdématié.

2-2-2-3 La lésion est curable après la naissance, sans possibilité de traitement in utero :

- Si l'anasarque ne peut être guérie il faut prendre une décision d'extraction après corticothérapie, quel que soit le terme

Une amniocentèse thérapeutique avant l'induction du travail peut être envisagée dans les cas de polyhydramnios massifs afin de diminuer le risque de malformation ou de prolapsus du cordon. L'indométacine a également été utilisée pour diminuer le volume de liquide amniotique. Ce médicament doit être utilisé avec prudence après 32 semaines de gestation en raison du risque de constriction canalaire.

Les prélèvements de liquide fœtal peuvent être drainés sous guidage échographique juste avant l'accouchement pour faciliter la réanimation néonatale. Ceci est particulièrement pertinent si de grands épanchements pleuraux fœtaux sont présents. Une ascite massive peut également être drainée pour prévenir une dystocie abdominale (lorsque la naissance vaginale est planifiée) et aider à la respiration fœtale lorsque l'ascite a provoqué une élévation des diaphragmes [151-152].

•Quand aucune cause curable n'a été identifiée, le pronostic est généralement mauvais, et une interruption de grossesse est souvent proposée. Il s'agit généralement d'une IMG du troisième trimestre. Il faut encore souligner les difficultés d'un accouchement par voie basse de ces enfants gros et œdématiés. Les dystocies sont fréquentes ; les lésions des parties molles et l'hémorragie de la délivrance sont à craindre.

VIII- Prévention

1-Vaccination contre les agents infectieux :

1-1 Parvovirus [153] :

Le dépistage systématique d'une infection à parvovirus B19 n'est pas recommandé. D'une part, il n'existe pas encore de vaccin utilisable en pratique clinique. Son développement est en cours. D'autre part, aucun traitement en cas d'infection avérée n'existe actuellement.

On prônera des règles d'hygiène (lavage de mains, port de masques au contact d'enfants atteints), surtout pour les femmes travaillant ou vivant au contact d'enfants, a fortiori non immunisées car séronégatives.

Quel traitement proposé alors ? On en revient à la surveillance échographique, selon les auteurs toutes les 1 ou 2 semaines à la recherche de signes d'atteinte fœtale, pouvant justifier une thérapeutique invasive avec transfusion in utero.

1-2 Cytomégalovirus [157] :

La vaccination contre le CMV est encore à un stade expérimental ; un essai de phase II contre placebo a été mené chez des femmes immunocompétentes, incluses dans l'année suivant la naissance de leur enfant, pour évaluer l'efficacité d'un vaccin dirigé contre des glycoprotéines de surface du virus avec des résultats prometteurs. Dans cet essai, l'efficacité du vaccin après un an de suivi était de 50% (CI 95% ; 7–13), une infection par le CMV était observée chez 18 des 234 femmes ayant reçu le vaccin et 31 des 230 femmes ayant reçu le placebo. Un cas d'infection congénitale a été constaté dans le groupe vaccin et 3 cas dans le groupe placebo. Il est possible que dans les prochaines années un vaccin soit disponible pour les femmes séronégatives pour le CMV.

Les mesures de prévention consistent à se laver fréquemment les mains, et éviter le contact avec la salive et les urines des nourrissons et des enfants qui constituent le principal groupe à risque de transmettre l'infection à CMV aux femmes séronégatives.

1-3 Toxoplasma gondii [118] :

Les données expérimentales laissent espérer un vaccin, mais sa mise au point n'est pas encore d'actualité.

Les principales recommandations à délivrer aux femmes non immunes sont :

- Laver ses mains avant et après toute manipulation d'aliments ;
- Cuire suffisamment les viandes ($> 65^{\circ}\text{C}$) ;
- Préférer la consommation d'aliments préalablement congelés ;
- Laver soigneusement les crudités et salades ;
- Nettoyer les ustensiles et surfaces ayant servi à la préparation des aliments ;
- nettoyer et désinfecter régulièrement le réfrigérateur ;
- utiliser des gants pour le nettoyage des litières de chat et le jardinage.

Prévention secondaire Le diagnostic d'une primo-infection maternelle repose essentiellement sur le dépistage sérologique, puisque les signes cliniques de l'infection sont rares et peu spécifiques. La mise en évidence d'une séroconversion justifie la mise en route d'un traitement antiparasitaire par spiramycine (Rovamycine®). Ce traitement est indiqué afin de réduire le risque de transmission maternofoetale. Une analyse récente des données de la littérature n'a cependant pas permis de démontrer formellement un tel bénéfice. En revanche, ce traitement permettrait de réduire significativement les séquelles de l'infection foetale.

1.4. Virus varicelle Zona [158] :

La vaccination post-exposition est contre-indiquée chez la femme enceinte mais une prophylaxie par immunoglobulines spécifiques (VaritectW disponible en ATU nominative) est recommandée dans les 96 heures suivant un contage.

Le vaccin contre la varicelle est un vaccin vivant atténué. Son efficacité est de 90%. La vaccination doit être réalisée sous contraception efficace pendant 3 mois. Elle est contre-indiquée pendant la grossesse car il s'agit d'un vaccin vivant. Les données issues d'un registre de 944 femmes, dont 138 séronégatives de façon certaine, ayant reçu une dose de vaccin en cours de grossesse, sont rassurantes puisqu'aucun cas de syndrome de varicelle fœtale n'a été rapporté.

Dans le post-partum, une vaccination anti-rubéolique doit être proposée aux femmes dont la sérologie est négative, sans dépasser deux doses de vaccin. Elle repose sur l'administration du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin monovalent anti-rubéolique n'étant plus commercialisé. L'allaitement ne contre-indique pas la vaccination. Des études ont montré que des femmes allaitantes et vaccinées en post-partum avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole peuvent excréter le virus dans le lait maternel et le transmettre à l'enfant allaité sans symptôme clinique apparent [39].

La vaccination anti-rubéolique est contre-indiquée pendant la grossesse. Cependant, de nombreux cas de vaccinations anti-rubéolique accidentelles en cours de grossesse ont été rapportés et les données, très nombreuses, sont rassurantes. Sur un registre de 6473 femmes, dont 811 non immunisées, ayant reçu une vaccination en cours de grossesse, aucun syndrome de rubéole congénitale n'a été observé [40]. Il n'est pas indiqué de recourir à une interruption médicale de grossesse en cas de vaccination anti-rubéolique accidentelle en cours de grossesse. Une surveillance échographique peut être proposée.

1.5. Rubella virus [159] :

Elle repose sur la vaccination par un vaccin vivant atténué (souche RA 27/3 combiné dans le vaccin trivalent rougeole/oreillons). Sa tolérance est bonne. Il induit une réponse immunitaire chez 95 % des sujets séronégatifs. La vaccination des jeunes femmes non immunisées est proposée systématiquement quelles que soient les circonstances : examen prénuptial, contraception, etc. Cette vaccination doit être effectuée après s'être assuré de l'absence de grossesse, et sous contraception efficace 1 mois avant et poursuivie 2 mois. Cependant aucun cas de rubéole congénitale n'a été rapporté dans les suites d'une vaccination intempestive en début de grossesse. Dans le post-partum, la vaccination doit être proposée à toute femme non immunisée durant sa grossesse.

2- Prévention de l'isoimmunisation rhésus [160] :

Prévention de l'immunisation d'origine gravidique : la prévention classique consiste en l'injection d'une dose de γ globulines anti-D d'origine humaine en IV ou en IM dans les 72 heures suivant les situations à risque d'immunisations. Dans un proche futur, le génotypage fœtal RHD non invasif pourrait permettre d'éviter l'injection d'IgRH chez les femmes dont le fœtus est RhD-négatif.

Tableau n ° XIV: Prophylaxie de la femme enceinte RH négative
d'après les recommandations du CNGOF (avril 2006) [160]

<15 SA	15 à 27 SA	27-29 SA	29 SA à Acct	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh				
Prévention ciblée : – FCS, IVG, GEU, IMG – Métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal – Ponction amniotique, biopsie trophoblaste	Prévention ciblée : – risque élevé d'HFM (*) FCS, IMG, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, cordocentèse – Risque faible d'HFM, ponction amniotique, metrorragies, cerclage tardif	Prévention systématique	Prévention ciblée : – abstention si 300 μ g à 28 SA sauf si risque élevé d'HFM (version, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe fœtal)	Si N-né RhD positif → Injection IgRh Abstention possible si : < 3 sem après IgRh ET Kleihauer négatif ET microtitrage anti-D > 6 ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si *	Kleihauer : non	Kleihauer : oui	Kleihauer : oui
<i>Rhophylac 200</i> IV dans les 72 heures	<i>Rhophylac 200</i> IV dans les 72 heures	<i>Rhophylac 300</i> IM ou IV	<i>Rhophylac 200</i> IV dans les 72 heures	<i>Rhophylac 200</i> IV dans les 72 heures

Calendrier des RAI : premier trimestre (avec groupe sanguin si non fait) ; **6 e mois** (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ; **8 e mois** sauf si Rhophylac 300 à 28 SA ; **quatre dernières semaines : sécurité transfusionnelle.**

Une autre évolution, l'arrivée des anti-D monoclonaux recombinants, pourrait lever une des réticences actuelles à l'utilisation de produits dérivés du sang humain. Ces produits en cours d'évaluation pourraient devenir concurrents des IgRH polyclonales, en termes de sécurité, d'efficacité et de coût.

3- Apport du Conseil génétique :

Il s'agit d'une communication d'informations concernant un état génétique diagnostiqué, permettant de prendre une décision, aussi autonome que possible, tout en protégeant les particularités psychologiques et éthiques de la personne qui demande la consultation.

Les anomalies génétique constitue 26,5% des causes des AFP et idiopathique 17,8 % d'où l'intérêt d'un dépistage et d'un diagnostic prénataux ou avant la conception.

3-1 Les objectifs du conseil génétique :

- Evaluer les risques de survenue ou de récurrence d'une maladie génétique et de prendre des décisions sur le destin du fœtus (mesures à prendre à la naissance, interruption volontaire de grossesse).
- Donner des moyens d'éviter la conception ou l'implantation d'embryons porteurs de maladies génétiques (par exemple, consultation prénuptiale, implantation sélective, stérilisation).
- Prendre des mesures pour tenter d'atténuer l'expression clinique de cette maladie, de diminuer le risque de la contracter et de tenter de la prévenir (par exemple, par le contrôle, par un diagnostic clinique précoce, par une thérapie génique somatique).

3-2 Indications les plus fréquentes d'une demande de consultation en génétique en période préconceptionnelle ou prénatale [161] :

- Mère âgée de 35ans ou plus au moment de l'accouchement.
- Anomalie au dépistage combiné (1er trimestre) ou au dépistage séquentiel intégré (2ème trimestre) dans le cadre du dépistage prénatal de la trisomie 21.
- Antécédent personnel ou familial de maladie génétique connue ou suspectée, d'anomalie congénitale, d'anomalie chromosomique ou de maladie à révélation tardive survenant à un âge anormalement précoce.
- Exposition connue ou suspectée à un agent tératogène.
- Pathologie médicale maternelle connue susceptible d'affecter le développement fœtal.
- Antécédent de deux pertes fœtales ou plus et/ou de décès inexpliqué en période néonatale.
- Consanguinité chez les parents.
- Maladies génétiques plus fréquentes dans certaines populations à risque.

Le dépistage combiné au premier trimestre associe des marqueurs sériques maternels du premier trimestre (PAPP-A et β -HCG libre) aux mesures échographiques (clarté nucale).

Le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre associe des marqueurs sériques du deuxième trimestre (β -HCG libre ou HCG totale et α -foetoprotéine $\pm$ estriol) aux mesures échographiques de la clarté nucale du premier trimestre.

3-3 Le déroulement :

3-3-1 La première étape : la consultation de génétique [161]

La consultation de génétique est l'occasion d'expliquer au patient sa maladie, les possibilités de prévention et de traitement, le mécanisme génétique à l'origine de celle-ci, le mode de transmission génétique dans la famille et le risque de récurrence pour les enfants à venir. Les suites à donner à cette première consultation de génétique vont dépendre du caractère génétique ou non de l'affection, du risque estimé par le conseil génétique.

Cette consultation va comprendre un entretien détaillé sur l'histoire médicale de la famille avec réalisation d'un arbre généalogique, jusqu'au deuxième degré de parenté au minimum.

L'origine ethnique de la famille et la présence d'une consanguinité sont aussi demandées.

Un examen clinique complet est souvent réalisé à la recherche de dysmorphies pouvant orienter vers un syndrome génétique particulier.

Dans certains cas, des examens complémentaires biochimiques et/ou radiographiques pourront être prescrits afin de mieux caractériser le phénotype.

A l'issue de cette consultation il sera possible dans certains cas de déterminer le mode de transmission génétique et d'estimer le risque pour le consultant d'avoir l'affection ou d'en transmettre les gènes de prédisposition.

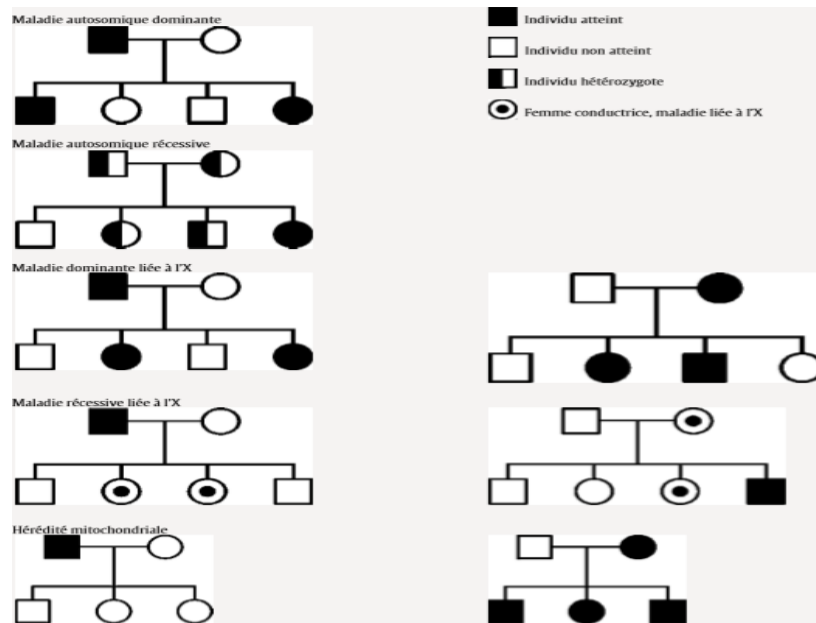


Figure 44 : Principales situations rencontrées lors du conseil génétique [161].

3-3-2 La deuxième étape: le calcul de risque [162]

La conjonction d'un diagnostic précis et d'un arbre généalogique exact permet le calcul d'un risque génétique, en se basant pour les maladies liées à l'X et les maladies dominantes à expression variable sur les probabilités conditionnelles (théorème de Bayes).

Ce calcul de risque est primordial et permet parfois de récuser l'indication d'examens de biologie moléculaire, inutiles, coûteux et sources d'erreurs d'interprétation.

Pour les malades dont la transmission est autosomique récessive (quasi-totalité des maladies métaboliques par déficit enzymatique), le calcul de risque est basé sur le risque de 25 % de récurrence pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint (comme par exemple la mucoviscidose).

Par ailleurs, certaines malformations peuvent être transmises comme un caractère mendelien et le risque est alors estimé selon le mode de transmission et la place de l'individu dans l'arbre généalogique. Il peut également s'agir d'une malformation commune, et le risque de récurrence doit alors être évalué selon les résultats d'études publiés : la plupart de ces travaux indique un risque de récurrence faible, variant le plus souvent de 1 à 5 %. Néanmoins, le risque varie d'une malformation à l'autre, passant par exemple de 2 à 4 % pour un canal atrioventriculaire, à 12 à 14 % pour une hypoplasie du cœur gauche. Une anomalie chromosomique déséquilibrée peut également être l'origine d'un syndrome polymalformatif associé à un retard mental. Le risque de récurrence est faible lorsqu'il s'agit d'un remaniement chromosomique de novo.

3-3-3 La troisième étape : les tests génétiques

Un test génétique se définit comme l'analyse de l'ADN, de l'ARN, des chromosomes, des protéines et de certains métabolites humains afin de détecter des génotypes, des mutations, des phénotypes ou des caryotypes en rapport avec une maladie héréditaire à des fins cliniques. Actuellement, 1793 tests génétiques sont disponibles et de nombreux autres sont en développement [161].

Les apports génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal sont principalement la mise en évidence des principaux micro-remaniements chromosomiques, la caractérisation d'anomalies de structure, l'identification de chromosomes marqueurs surnuméraires (CMS) de novo. La mise en évidence des principaux micro-remaniements chromosomiques est l'une des applications les plus fréquentes de la FISH sur des cellules en métaphase, également réalisables sur des noyaux en interphase [163].

3-4- Les options de dépistage :

Actuellement, il existe trois scénarios qui permettent le dépistage des maladies monogéniques héréditaires en contexte de procréation : [164]

1. Le processus de dépistage classique, avant la conception ou préimplantatoire.
2. Le processus de dépistage prénatal.
3. Le processus de dépistage métabolique postnatal des nouveau-nés.

3-4-1 Le dépistage préimplantatoire :

Les conseillers doivent maintenir des contacts avec les couples en question et les informer régulièrement de tous développements médicaux récents, afin que les couples à haut risque puissent de recourir à des tests appropriés en vue d'avoir des enfants sains.

Un test génétique préimplantatoire consiste à prélever le plus souvent au troisième jour, un à deux blastomères sur les embryons créés par procréation médicalement assistée, afin de ne réimplanter que les embryons indemnes de la maladie redoutée [165].

3-4-2 Le dépistage prénatal :

La plupart des couples informés qui présentent des risques de maladies génétiques graves optent pour le diagnostic prénatal. Le conseil génétique dans le cadre du diagnostic prénatal doit intervenir le plus tôt possible pendant la grossesse.

Un test génétique prénatal permet de rechercher une maladie génétique ou chromosomique avant la naissance, afin d'aider à la décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse en cours (ex. : dépistage prénatal de la trisomie 21) [161].

3-4-3 Le dépistage postnatal postnatal et confirmation du diagnostic pendant la période prénatale ou à l'autopsie [164] :

L'orientation vers un fournisseur ayant une expertise en génétique médicale pour une consultation postnatale complète pour la mère et son partenaire, y compris un examen des résultats du dépistage prénatal et des tests de diagnostic, ainsi que des tests génétiques postnataux ou des résultats d'autopsie. Cette information peut/va permettre une meilleure prédiction du risque de récurrence lors d'une future grossesse.



Conclusion

Les anasarques fœto-placentaires représentent une pathologie fœtale intéressante, qui illustre parfaitement les principales possibilités de diagnostic et de thérapeutique anténatales.

Les anasarques fœto-placentaires surtout d'ordre non immunologique posent des difficultés de diagnostic étiologique par leur diversité. Ces difficultés ont déjà été bien amoindries par les progrès récents dans les domaines de la génétique prénatale et de la médecine fœto-maternelle qui nous offrent des outils novateurs pour identifier l'étiologie sous-jacente.

Les techniques ultrasonores dont principalement, l'échographie représentant l'élément pivot de la démarche anténatale. Elle permet la détection d'une AFP dès le premier trimestre de grossesse. Des bilans seront demandé en fonction du ou des mécanismes suspectés de l'anasarque.

Le pronostic de l'AFP est dépendant de plusieurs facteurs dont les principaux sont le terme d'apparition, et l'étiologie.

Lorsqu'une étiologie a été retrouvée en prénatal, un traitement in utero peut être proposé dans certaines situations pour améliorer le pronostic fœtal (c'est le cas par exemple des hydrops secondaires à des troubles du rythme cardiaque, à l'anémie fœtal...), d'autre pathologies peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical in utéro mais leur efficacité reste controversé.

Au total, une fois le bilan réalisé et le diagnostic posé ou suspecté, plusieurs attitudes sont possibles :

- Soit un traitement in utero lorsque celui-ci est possible
- Soit une interruption médicale de grossesse si le pronostic fœtal est sombre.

- Soit une attitude expectative avec surveillance échographique rapprochée jusqu'à la naissance à la recherche d'une aggravation de l'épanchement ou de signes de décompensation.

Dans tous les cas, un accueil médical ou médico-chirurgical adapté doit être réalisé pour la prise en charge à la naissance.

L'arrivée de l'anasarque fait basculer le pronostic d'une lésion dans la gravité et l'urgence. Il faut donc savoir repérer très rapidement les étiologies curables et les prendre en charge de façon urgente, tout en accumulant et conservant les données permettant de rassembler les éléments d'un diagnostic rare, parfois beaucoup plus tardif, et évaluer le risque de récurrence en vue de planifier la prise en charge des grossesses à venir.



RESUME

Titre : Etiologies infectieuses de l'anasarque fœtal et diagnostic des agents pathogènes au laboratoire.

Auteur : Chimi Hanae.

Mots clefs : Anasarque, dépistage, fœtus, immunité, infection.

L'anasarque fœto-placentaire est définie par la présence de liquide dans le compartiment extra- cellulaire. Elle associe un œdème sous-cutané et, diversement, un épanchement péricardique, pleural ou une ascite. Suivant l'étiologie, elle est associée à un oligoamnios, un hydramnios ou une quantité de liquide normale. l'anasarque fœtoplacentaire est un syndrome de diagnostic échographique.

Classiquement, on distingue l'anasarque fœto-placentaire:

- Immunologique : dominée par l'incompatibilité fœto-maternelle dont l'incidence a diminué depuis l'immunoprophylaxie Rh par l'injection de γ globulines anti-D. La prise en charge a été modifiée par la recherche et le dosage de l'antigène-D fœtal dans le sang circulant maternel. Ainsi, l'amniocentèse n'est plus effectuée dans ces groupes à risque.
- Non immunologique : anasarque fœto-placentaire non immunologique d'étiologies divers.

D'un point de vue physiopathologique, l'anasarque peut résulter d'une insuffisance cardiaque, d'une anomalie lymphatique ou d'une hypoprotidémie.

Le diagnostic étiologique passe par deux étapes :

- Examens non invasifs : dominé par recherche d'agglutinines irrégulières qui permet de guider la démarche diagnostique, et l'échographie avec les autres techniques ultrasonores.
- Examens invasifs : représentés par l'amniocentèse, la cordocentèse, et la choriocentèse.

L'anasarque foeto-placentaire, toutes causes confondues, compte un taux de mortalité élevé. Toutefois, la mise en œuvre d'un traitement fœtal a entraîné une hausse considérable du taux de survie dans certains cas.

Les options de traitement fœtal dépendent de l'étiologie et de l'âge gestationnel au moment du diagnostic. Il peut être anténatal pour les étiologies connues et traitable in utero comme l'anémie fœtale, les troubles du rythme supraventriculaire fœtaux, les chylothorax primitifs et les pathologies maternelles comme le diabète, ou périnatalité : c'est le cas de certaines tumeurs fœtales, anomalies placentaires ou cordonales, et certaines malformatives isolées.

SUMMARY

Title: Infectious Etiology of Fetal Anasarca and Diagnosis of Pathogens in the Laboratory.

Author: Chimi Hanae.

Key words: Hydrops, fetus , immunity, infection, screening.

The hydrops fetalis is defined by the presence of fluid in the extracellular compartment. It associates subcutaneous edema and, variously, pericardial, pleural effusion or ascites. Depending on the etiology, it is associated with an oligoamnios, a hydramnios or a quantity of normal liquid, the hydrops fetal is a syndrome of echography diagnosis.

Classically, we distinguish :

- Immune hydrops fetalis: dominated by fetal-maternal incompatibility, the incidence of which has decreased since Rh immunoprophylaxis by injection of anti-D globulin. Management has been modified by finding and measuring fetal D antigen in maternal circulating blood. Thus, amniocentesis is no longer performed in these risk groups.
- Non immunological hydrops fetalis : due to various etiologies.

From a physiopathological point of view, anasarca can result from cardiac insufficiency, lymphatic abnormality or hypoprotidemi.

The etiological diagnosis goes through two stages :

- Noninvasive exams: dominated by irregular agglutinin search to guide the diagnostic procedure, and ultrasound with other ultrasound techniques.
- Invasive examinations: represented by amniocentesis, cordocentesis, and choriocentesis.

Fetal-placental anasarca, from all causes, has a high mortality rate. However, the implementation of fetal treatment has resulted in a significant increase in the survival rate in some cases.

Fetal treatment options depend on etiology and gestational age at the time of diagnosis. It can be antenatal for known etiologies and treatable in utero such as fetal anemia fetal supraventricular rhythm disorders, primitive chylothorax and maternal pathologies such as diabetes, or perinatal: this is the case of certain fetal tumors, placental or cordial abnormalities, and certain isolated malformations.

ملخص

العنوان: الأسباب التعفنفة لاستسقاء الجنيني وطرق تشخيصه في المختبر
مؤلف: شيمي هناء.
الكلمات الدالة: تحري، جنين، عدوى، مناعة، موه.
يتم تعريف التموه الجنيني من خلال وجود السائل خارج الخلية، و يجمع وذمة تحت الجلد وبشكل متفاوت: تأموري، إلا نصاب الجنبي، موه البطن.
اعتمادا على الأسباب، فإنه يرتبط مع استسقاء سلوي، قلة الصاء، أو كمية من السائل السلوي عادية.
يتم تشخيص التموه الجنيني عن طريق التخطيط بالصدى و هو نوعان:
*مناعي: متمثل بالتنافر الجيني بين الأم والجنين، والذي انخفض معدله منذ تعميم التمنيع اليزوسي عن طريق حقن الغامة غلوبين (د). تم تعديل تقنية الكشف و ذلك من خلال إيجاد وقياس المستضد الجنيني (د)، و
قد تم التخلي عن تقنية الكشف في السائل الأمنيوسي.
*لا مناعي: له مسببات متعددة.
من وجهة نظر فيزيولوجية ، يمكن أن يكون التموه لجنيني نتيجة قصور قلبي، مشكل لمفاوي، أو نقص في نسبة البروتينات..
يتم تشخيص أسباب المرض على مرحلتين:
فحوصات غير باضعة: متمثلة في البحث خصوصا على الجلاغوتينين لتوجيه التشخيص، و الفحص بالصدى
بالإضافة إلى تقنيات الموجات فوق الصوتية الأخرى.
فحوصات باضعة: متمثلة في بزل السلى، فحص الدم الجنيني، و الفحص المشيمي.
يعد معدل الوفايات الناتجة عن التموه الجنيني بإختلاف أسبابه جد مرتفع.
إختيار طريقة العلاج يعتمد على الأسباب، العمر الحلي، ووقت التشخيص.
يمكن أن تكون قبل الولادة بالنسبة للأسباب اللتي مكن معالجتها داخل الرحم مثل فقر الدم، أمراض الأم مثل
داء السكري.
أو بعد الولادة في حالات مثل : أورام الجنين، الشذوذات المشيمية أو الحبلية، بعض التشوهات الخلقية المعزولة

*Références
bibliographique*

- [1] **Dominique Cabrol François Goffinet.** Protocoles cliniques en obstétrique : chapitre 15 : Anasarque : page : 51
- [2] **Cohen Bj, Blard S, Knoweleswa, Ellis Js, Koske D, Coldman Jm et al.** Chronic amémia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. Transfusion 1997; 37: 947-52.
- [3] **Castill Or.A, Devoe L.D, Hadi H.A, Martin S, Geist D.** Non immune hydrops fatalis : clinical experience and factors related to a pear outcome. Am J Obstet Gynecol, 1986; 155: 812-6.
- [4] **Hutchinson A.A, Drew J.H, Yuv Y.H, Williams M.A.** Non immunologic hydrops fetalis. A review of 61 cases. Obstet Gynecol, 1982; 52: 347
- [5] **Christine A. Gleason, Sandra E. Juul .**Avery's Diseases of the Newborn ,PART II Fetal Growth and Development : CHAPTER 9 Nonimmune Hydrops , page :82, 2011
- [6] **J.-P.Schaaps, C. Retz, B. Fohn.** Interruption de grossesse pour pathologie fœtale : Chapitre 12 : Accompagnement des familles et encadrement du personnel soignant dans les situations de décès périnatal.
- [7] **Bowman JM:** RhD hemolytic disease of the newborn. N Engl J Med 339:1775–1777, 1998.
- [8] **Diamond LK, Blackfan KD, Baty JM:** Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. J Pediatr 1:269–309, 1932
- [9] **Darrow RR:** Icterus gravis neonatorum. Arch Path 25:378, 1938
- [10] **Landsteiner K, Weiner AS:** An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. Proc Soc Exp Biol Med NY 48:223–224, 1940.

- [11] **Levine P, Katzin EM, Burnham L:** Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. JAMA 116:825–827, 1941.
- [12] **Freda VJ, Gorman JG, Pollack W:** Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti-Rh gamma2-globulin antibody preparation: a preliminary report. Transfusion 4:26–32, 1964
- [13] **Finn R, Clarke CA, Donohoe WT, et al:** Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. Br Med J 1:1486–1490, 1961
- [14] **Hamilton EG:** Prevention of Rh isoimmunization by injection of anti-D antibody. Obstet Gynecol 30:812–815, 1967.
- [15] **Pollack W, Gorman JG, Freda VJ, et al:** Results of clinical trials of RhoGAM in women. Transfusion 8:151–153, 1968.
- [16] **Mulliez N, Moiro H, Gonzales M, Raume J, Migneg.** Anasarque foeto-placentaire en dehors de l'isoimmunisation : physiopathologie et épidémiologie. Diagnostic et prise en charge des affections fœtales, P5-19 Lewin f francoval. BaryF Diffusion Vigot Ed, Paris 1989.
- [17] **Codaccioni X, Pue Chf.** Physiopathologie du liquide amniotique. Mises à jour en gynécologie obstétrique – diffusion vigot 1990 ; 197
- [18] **Lacor-Aigraine.** Modifications physiopathologiques liées à la grossesse : conséquences pharmacocinétiques maternelles et fœtales. In : Aujard Y, Autret E, Le Moire G, 1992 : 23-24.

- [19] **Santolaya, J, D Alley, R Jaffe, et S L Warsof.** Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol Int* 79, no. 2 (février 1992): 256-259.
- [20] **S. Huguet-Jacquot, C. Toly-Ndour, et A. Cortey,** « Diagnostic et suivi biologiques des alloimmunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2015, no 470, p. 73 - 80, mars 2015.
- [21] **A. Cortey et al.,** « Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires », *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*, vol. 7, no 3, p. 1 - 22, juill. 2012.
- [22] **CNGOF,** « Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœtomaternelle. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ». 2005.
- [23] **C. d'Ercole,** « Allo-immunisation fœtomaternelle érythrocytaire », *EMC - Obstétrique*, vol. 4, no3, p. 1 - 7, janv. 2009.
- [24] **Y. Brossard,** « Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires », in *Transfusion sanguine : une approche sécuritaire*, Libbey, 2000, p. 290- 318.
- [25] **Velkova E.** Correlation between the amount of anti-D antibodies and IgG subclasses with severity of haemolytic disease of foetus and newborn. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3:293–297.
- [26] **Brossard Y, Poisson NIER MH, Chavinie J.** Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. In : voisin G.A ed. *Immunologie de la reproduction*. Paris: Flammarion-Medecine-Sciences, 1998: 333-72.
- [27] **Y. Brossard,** « Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires », in *Transfusion sanguine : une approche sécuritaire*, Libbey, 2000, p. 290- 318.

- [28] **Moise KJ.** Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:207–14.
- [29] **Brossard Y, Poisson Nier MH, Chavinie J.** Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. In : voisin G.A ed. *Immunologie de la reproduction*. Paris: Flammarion-Medecine-Sciences, 1998: 333-72.
- [30] **P. Bailly, J. Chiaroni, et F. Roubinet,** « Système Rh », in *Les groupes sanguins érythrocytaires*, Libbey., 2015, p. 87- 108.
- [31] **Valérie Désilets, François Audibert,** Directive clinique de la SOGC : N°297: Exploration et prise en charge de l'anasarque fœtoplacentaire non immune, Décembre JOGC 2016
- [32] **Gray ES, Davidson RJ, Anand A.** Human parvovirus and fetal anaemia. *Lancet*. 1987;1(8542):1144
- [33] **C. Brochot, P. Debever, D. Subtil, F. Puech.** Quelle surveillance et thérapeutique appliqué en cas de contagé avec le Parvovirus B19 en cours de grossesse ? : *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 204–211
- [34] **O. Morel, S. Chagnaud, J. Laperrelle, D. Clément, C. Malartic, G. Akerman, L. Tulpin, M. Sitbon, E. Barranger.** Parvovirus B19 et grossesse : revue de la littérature : / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 1095–1104
- [35] **G. Benoist, J. Dina, M. Herlicoviez.** Pathologies infectieuses du Fœtus : Chapitre 32 : Parvovirus et grossesse
- [36] **Servant, A., S. Laperche, F. Lallemand, V. Marinho, G. De Saint Maur, J. F. Meritet, and A. Garbarg-Chenon.** Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J. Virol.* 76:9124-9134. 2002.

- [37] **Parsyan, A., C. Szmaragd, J. P. Allain, and D. Candotti.** Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *J. Gen. Virol.* 88:428-431. 2007.
- [38] **Sanabani, S., W. K. Neto, J. Pereira, and E. C. Sabino.** Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms. *J. Clin. Microbiol.* 44:604-606. 2006.
- [39] **Norja, P., K. Hokynar, L. M. Aaltonen, R. Chen, A. Ranki, E. K. Partio, O. Kiviluoto, I. Davidkin, T. Leivo, A. M. Eis-Hubinger, B. Schneider, H. P. Fischer, R. Tolba, O. Vapalahti, A. Vaheri, M. Soderlund-Venermo, and K. Hedman.** **Bioportfolio:** lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:7450-7453. 2006.
- [40] **Manning, A., S. J. Willey, J. E. Bell, and P. Simmonds.** Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J. Infect. Dis.* 195:1345-1352. 2007.
- [41] **Loic Marpeau.** *Traité d'obstétrique. Maladies infectieuses et grossesse : infections virales / G. Benoist (page : 260)*
- [42] **O. Ami, C. Vauloup-Fellous, A.-E. Mas, J. de Laveau-Coupet, L. Grangeot-Keros, O. Picone.** *Pathologies infectieuses du fœtus : chapitre 31 : Cytomégalovirus et grossesse*
- [43] **Richard Matis.** *Mémento de la sagefemme © Elsevier Masson SAS : 4. Maladies infectieuses : cytomégalovirus.* 2011

- [44] **Malek Zribi, Salwa Makni, Najla Abid, Hela Mnif, Lobna Ayedi, Tahia Boudaouara.** Annales de pathologie 33, 339—342 / Infection fœtale à cytomégalo­virus de diagnostic autopsique : à propos d'un cas/ Laboratoire d'anatomie et de cytopathologie pathologiques, hôpital hospitalo-universitaire Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie. (2013)
- [45] **Stagno S, Pa SS RF, Dwo RS ky ME, et al.** Congenital cytomegalovirus infection the relative importance of primary and recurrent maternal infection. N Engl J Med 1982 ; 306 : 945–9.
- [46] **Gaytant Ma, St EE g ERS Ea, SEMME k R ot Ba, et al.** Congenital cytomegalovirus infection review of the epidemiology and outcome. Obstet Gynecol Surv 2002 ; 57 : 245–56.
- [47] **Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M.** Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy ? Intervirology 1998 ; 41 : 158–62.
- [48] **Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, et al.** Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women parity and place of birth as major predictive factors. Eur J Epidemiol 1998 ; 14 : 147–52.
- [49] **Bodeus M, Hubinont c, Bernard P, et al.** Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction : 98 pregnancies leading to congenital infection. Prenat Diagn 1999 ; 19 : 314–7.
- [50] **Revello MG, Gerna G.** Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2004 ; 29 : 71–83.
- [51] **Dominique Cabrol, François Goffinet.** Protocoles cliniques en obstétrique. Chapitre 20 : Infections à cytomégalo­virus pendant la grossesse © Elsevier Masson 2013

- [52] **Matthias J. Reddehase, Niels A.W. Lemmermann.** Cytomégalo­virus from Molecular Pathogenesis to Intervention, Volume I et II. 2013
- [53] **S. Pignatelli,¹ P. Dal Monte,¹ G. Rossini,¹ S. Chou,⁴ T. Gojobori,² K. Hanada,² J. J. Guo,¹ W. Rawlinson,³ W. Britt,⁵ M. Mach⁶ and M. P. Landini¹.** Human cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selective pressure. Journal of General Virology , 84, 647–655. (2003)
- [54] **Mourant et Al.** 1976, From Sykes & Renfrew 2000
- [55] **I. Coppens, A. P. Sinai, K. A. Joiner,** « T. gondii exploits host low-density lipoprotein receptor-mediated endocytosis for cholesterol acquisition », J Cell Biol, vol. 149, 2000, p. 167–180
- [56] **Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al.** Mother-to-child transmission of toxoplasmosis : risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999 ; 353 : 1829-33.
- [57] **Elbez-Rubinstein A¹, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, Dumètre A, Yera H, Gondon E, Janaud JC, Thulliez P.** Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy : case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. J Infect Dis 2009 ; 199 : 280–5.
- [58] **O. Ami, C. Vauloup-Fellous, A.-E. Mas, J. de Laveau-Coupet, L. Grangeot-Keros, O. Picone.** Pathologies infectieuses du fœtus : chapitre 34 : Toxoplasmose : B. Cimon, F. Biquard
- [59] **Pettersson K.** Perinatal infection with group B streptococci. Sem Fet Neonat Med 2007

- [60] **Alexandra Benachi.** Conduites pratiques en médecine fœtale .2ème édition: chapitre 18 : infections : 18.1. Toxoplasmose P. Thulliez
- [61] https://fr.wikipedia.org/wiki/Toxoplasma_gondii
- [62] **Montoya JG, Liesenfeld O. Lancet.** Toxoplasmosis.;363(9425):1965-76. Review. 2004 Jun 12
- [63] Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Fiche : Toxoplasma gondii (parasite, protozoaire). 2006. www.anses.fr
- [64] **Pettersson K. Perinatal infection with group B streptococci.** Sem Fet Neonat Med 2007 ; 12 : 193
- [65] **Villena, I, Ancelle, T, et al. Toxosurv** network and National Reference Centre for Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. Euro Surveill. 2010 Jun 24;15(25).
- [66] **Tom K. Roberts Courtney Gravett Prasad Palani Velu. Igor Rudan .** Epidemiology and etiology of maternal parasitic infections in low- and middle-income countries . Decembre 2011
- [67] **Paul R Torgerson & Pierpaolo Mastroiacovo .**Bulletin of the World Health Organization . The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review .Volume 91, Number 7, July 2013, 501-508
- [68] **Loïc Marpeau.** Traité d'obstétrique : chapitre 31 : Maladies infectieuses et grossesse, 2010, Pages 242–266
- [69] **J Balducci, JF Rodis, S Rosengren, et al.** Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. Obstet Gynecol 1992 ; 79 : 5–6.

- [70] **Higa K, Dan K, Manabe H.** Varicella-zoster virus infections during pregnancy : hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1987 ; 69 : 214–22
- [71] **Enders G1, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M.** Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994 ; 343 : 1548–51
- [72] **Salleras L1, Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL.** Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine* 2000 ; 19 : 183–8.
- [73] **Thiry N1, Beutels P, Shkedy Z, Vranckx R, Vandermeulen C, Wielen MV, Damme PV.** The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : 588–93
- [74] **Stewart Scherer.** Microbial Pathogenesis : Transmission : Geographic restriction : Varicella-zoster virus
- [75] **Spadaccini A, Virnik K, Ni Y, Prutzman K, Berkower I.** Stable expression of a foreign protein by a replication-competent rubella viral vector. *Vaccine* 2010; 28: 1181–7.
- [76] **Waxham MN, Wolinsky JS.** Detailed immunologic analysis of the structural polypeptides of rubella virus using monoclonal antibodies. *Virology* . 1985;143:153–65.
- [77] **OMS,** « Lutte contre la rubéole et prévention du syndrome de rubéole congénitale », Relevé épidémiologique hebdomadaire, no 42, 15 octobre 2010, p. 415-418
- [78] **Frey TK, Abernathy ES, Bosma TJ et al.** Analyse de l'épidémiologie du virus de la rubéole sur trois continents, Amérique du Nord, Europe et Asie, 1961-1997, *Journal of Infectious Disease* 1998, 178: 642-650.

- [79] **Boldt T1, Eronen M, Andersson S.** Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 1372–9.
- [80] **Paranon S1, Acar P.** Ebstein's anomaly of the tricuspid valve : from fetus to adult congenital heart disease. *Heart* 2008 ; 94 : 237–43.
- [81] **Skyggebjør GK.D.** Case report : hydrops fetalis caused by intrapericardial teratoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1988; 67: 653-4
- [82] **Chappard D, Laurent J.L, Bras P, David B, Wasser A.M.** Anasarque foeto-placentaire létale secondaire à une thrombose veineuse reino-cave survenue in utero. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1982 ; 11 : 723-9
- [83] **Wapner RJ, Driscoll DA, Simpson JL.** Integration of microarray technology into prenatal diagnosis: counselling issues generated during the NICHD clinical trial. *Prenat Diagn* 2012;32:396°.
- [84] **Woods CG.** DNA repair disorders. *Arch Dis Child* 1998 ; 78 : 178-84.
- [85] **Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier.** Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales. Thalassémie: Thalassemic syndromes. 2015, Pages 710–714
- [86] **Saad GR.** Non invasive testing for fetal anemia. *N Engl Med* 2000 ; 342 : 52-53.
- [87] **Bush A, Hogg J, Chitty LS .** Cystic lung lesions . Prenatal diagnosis and management. *Prenat Diagn* 2008 ; 28 : 604–11 .
- [88] **Dupont-Bernabé C, Dommergues M, Picone O .** Anomalies thoraciques kystiques pulmonaires et hydrothorax . In : Descamps P, Sentilhes L, Bonneau D, editors . *Le diagnostic prénatal en pratique*, Issy-les-Moulinbeaux : Elsevier Masson; 2011 .

- [89] **Sepulveda W** . Perinatal imaging in bronchopulmonary sequestration . J Ultrasound Med 2009 ; 28 : 89–94 .
- [90] **Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, et al.** Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. J Pediatr Surg. 2004
- [91] **F. Perrotin, F. Roy, J. Potin, H. Lardy, J. Lansac, G.** Body Diagnostic échographique et prise en charge antenatale des kystes ovariens du fœtus. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2000 ; 29 : 161-9.
- [92] **Mayock DE, Hickok DE, Guthrie RD.** Cystic meconium peritonitis associated with hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol. 1982;142(6 Pt 1):704-705
- [93] **Mark K, Reis A, Zenker M.** Prenatal findings in four consecutive pregnancies with fetal Pierson syndrome, a newly defined congenital nephrosis syndrome. Prenat Diagn. 2006
- [94] **Roby R, Yamavot OM.** Sélective feticide in complicated monochorionic twins pregnancies using ultrasound guided bipolar cord coagulation. Br J Obstet Gynaecol 2005.
- [95] **Quar R, Ello E, Ville Y.** Sd transfuseur-transfusé diagnostic et traitement. Encycl Méd Chir Gynecologie Obstétrique, 2006 ; 5-031-A-60.
- [96] **Gliacoia GP.** Sever foeto-maternel hemorrhage. Review Obstet Gynecol Surv, 1997 ; 52 : 372-80.
- [97] **Dominique Bonneau, Loïc Sentilhes et Philippe Descamps.** Pathologies fœtales acquises, chapitre 37 : T. Rousseau, P. Sago. Anasarques non immunologiques .2011, Pages 383–388

- [98] **Mulliez N, Moiro H, Gonzales M, Raume J, Migneg.** Anasarque foeto-placentaire en dehors de l'isoimmunisation : physiopathologie et épidémiologie. Diagnostic et prise en charge des affections fœtales, P5-19 Lewin f francoval. BARYF Diffusion Vigot Ed, Paris 1989.
- [99] **Favier M, Bargui LC.** Les anasarques foeto-placentaires non immunologiques. Rev Gynecol Obstet, 1991 ; 1 : 6-26.
- [100] **Giacoaia, G P.** Hydrops fetalis (fetal edema). A survey. Clinical pediatrics 19, no. 5 (mai 1980): 334-339.
- [101] **Apkon M.** Pathophysiology of hydrops fetalis. Semin Périnatal, 1995 ; 19 : 437-46.
- [102] **Chavine E.J.** Transfusion in utero. Gynecol Obstet, 1998 ; 68 : 453-9.
- [103] **Alexandra Benachi.** Conduites pratiques en médecine fœtale .2ème édition: Chapitre
- [104] **Kumar B, Nazaretian SP, Ryan AJ, Simpson I.** Mirror syndrome: a rare entity. Pathology. 2007;39(3):373-375.
- [105] **Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al.** A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the 'mirror syndrome' (Ballantyne's syndrome). J Matern Fetal Neonatal Med. 2006;19(10):607-613
- [106] **<https://www.hydropsfetalis.com/hydrops-fetalis-gallery/>**
- [107] **McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA.** Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. Obstet Gynecol. 1995;85(4):578-582
- [108] **Livingston JC, Malik KM, Crombleholme TM, et al.** Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotic shunt. Obstet Gynecol. 2007;110(2 Pt 2):540-543

- [109] **Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH.** Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics*. 2007;120(1):84-89.
- [110] **Poissonier MH, Demederios N, Brosstrd Y.** Prise en charge des anasarques foeto-placentaires non immunoloigque. Diagnostic et prise en charge des affections fœtales 21-40. Le win F : Frocaval C, BARGY F. Diffusion Vigot Ed Paris 1989
- [111] **James M. Provenzale MD, Rendon C. Nelson MD, Emily N. Vinson MD.** Duke Radiology Case Review : Imaging, Differential Diagnosis, and Discussion. chapitre9 : ultrasound/page :473
- [112] **Loque TP, Malow D.** Diagnostic de l'infection virale foetale : échographie et techniques invasives. *Encycl Méd Chir, Gynéco-Obstet*, 2002 ; 34-592A-10.
- [113] **Favre R.** Anasarques foeto-placentaires non immunologiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1990 ; 19 : 1023-6.
- [114] **Phillipe AJ, Lencien R, Poupe A, Fiorenza M, Cantaloube M.** Therapeutique fœtale. *Encycl Med Chir Gynecologie Obstétrique*, 2003 ; 5-019 A50 Pédiatrie 4-003-B-20 : 26p.
- [115] **Dercole CL, Boubli L, Lablit C, Millet V, Poitier A, Blanc B.** Large choriorangioma associated with hydrops fetalis : prenatal diagnosis and management. *Fetal Diagno Ther*, 2004; 11: 357-60.
- [116] **Huber A, Hecher K.** How can we diagnose and manage twin-twin transfusion syndrome ? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004; 18: 543-6.

- [117] **Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR.** Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 150 : 250–4.
- [118] **F. Jacquemard.** Syndrome infectieux fœtal. *EMC-Pédiatrie* 1 (2004) 296–323
- [119] **Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaides KH.** Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:442e5.
- [120] **Mari G.** Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:323e30.
- [121] **Cosmi E, Dessole S, Uras L, Capobianco G, D’Antona D, Andrisani A, et al.** Middle cerebral artery peak systolic and ductus venosus velocity waveforms in the hydropic fetus. *J Ultrasound Med* 2005;24:209e13.
- [122] **Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL.** A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:407e13.
- [123] **Pajkrt E, Weisz B, Firth HV, Chitty LS.** Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes. *Prenat Diagn* 2004;24:1104e15.
- [124] **Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al.** Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919e26.
- [125] **Palmer P, Rozenberg F, Lebon P.** Diagnostic prénatal en virologie. In: Forestier F, Schorderet DF, editors. *Diagnostic prénatal et biologie moléculaire*.

- [126] **Christelle Vauloup-Fellous. Elise Bouthry . Liliane Grangeot-Keros.**
Annales de Biologie Clinique, Infections materno-fœtales : difficultés diagnostiques et prise en charge maternelle, vol. 71, special 1, novembre 2013
- [127] **Remington JS, Thulliez P, Montoya JG.** Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 941-5
- [128] Haute autorité de santé. Recommandations en santé publique. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. 2009
- [129] **Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, et al.**
Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognosis marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 797-802.
- [130] **De Jong EP, De Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ.** Parvovirus B19 infection in pregnancy. J Clin Virol 2006 ; 36 : 1-7
- [131] **Picone O, Vauloup-Fellous C, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L.**
Maternal varicella infection during pregnancy in a vaccinated patient. Prenat Diagn 2008 ; 28 : 971-2.
- [132] **V. Avettand-Fenoel a, J.-F. Magny b, Y. Ville c, M. Leruez-Ville a,**Utilisation des tests virologiques pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance des infections congénitales à cytomégalovirus. Archives de pédiatrie 20 (2013) 204–208
- [133] **Parent du Chatelet I, Bouraoui L, Grangeot-Keros L, Six C, Levy-Bruhl D.**
Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006. BEH 2008 ; 14-15 : 102-1061.

- [134] **Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L.** Humoral immune response after rubella primary infection and after vaccination. Clin Vaccine Immunol 2007 ; 14 : 644-7.
- [135] **Christelle Vauloup-Fellous, Elise Bouthry.** Prescription et interprétation des bilans sérologiques dans le cadre d'infections maternelles à risque de transmission fœtale. Presse Med. 2015; 44: 621–630
- [136] **Dominique Bonneau, Loïc Sentilhes et Philippe Descamps.**Le diagnostic prénatal en pratique.Anomalies fœtales : diagnostic et prise en charge.chapitre :23. Maladies héréditairesdu métabolisme ; 2011, Pages 249–253.
- [137] **Dominique Bonneau, Loïc Sentilhes et Philippe Descamps.** Le diagnostic prénatal en pratique. Anomalies fœtales : diagnostic et prise en charge : Chapitre 42: Examen fœtopathologique; 2011, Pages 437–442.
- [138] **Desilets V, Oligny LL;** comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada; comité consultatif des médecins de famille; comité médico-légal de la SOGC. Autopsies fœtales et périnatales dans les cas d’anomalies fœtales diagnostiquées avant la naissance en présence d’un caryotype normal. Directive clinique de la SOGC, n° 267, octobre 2011. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:1047e57.
- [139] **Rodriguez MM, Bruce JH, Jiménez XF, Romaguera RL, Bancalari E, García OL, et al.** Nonimmune hydrops fetalis in the liveborn: series of 32 autopsies. Pediatric Dev Pathol 2005;8:369e78.
- [140] **Mulliez N, Moiro H, Gonzales M, Raume J, Migneg.** Anasarque foeto-placentaire en dehors de l’isoimmunisation : physiopathologie et épidémiologie. Diagnostic et prise en charge des affections fœtales, P5-19 Lewin f francoval. BARYF Diffusion Vigot Ed, Paris 1989.

- [141] **Dominique Bonneau, Loïc Sentilhes et Philippe Descamps.** Le diagnostic prénatal en pratique. B. Carbonne, V. Castaigne, E. Cynober, R. Levy, A. Cortey, A. Mailloux, M. Larsen, Y. Brossard. Pathologies fœtales acquises. Chapitre 39 : Allo-immunisations érythrocytaires : suivi et prise en charge. 2011, Pages 401–409
- [142] **A. Szymanowicz. M. Bogard, J. Ingrand, B. Poggi.** Concentration de la bilirubine dans le liquide amniotique et indice de Liley au cours du deuxième trimestre de la grossesse . Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. Volume 23, Issue 1, February 2008, Pages 35-44
- [143] **M.H. Poissonnier, Y. Brossard, J.-C. Soulié, M. Maynier, M. Larsen, M. Lefevre, J. Chavinié, M. Tournaire.**Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire.Docteur B. Maria. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – TOME XXV publié le 6.12.2001
- [144] **Van Kamp IL1, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, Kanhai HH.**Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 171–7
- [145] **Phillipe AJ, Lencien R, Poupe A, Fiorenza M, Cantaloube M.**Therapeutique fœtale. Encycl Med Chir Gynecologie Obstétrique, 2003 ; 5-019 A50 Pédiatrie 4-003-B-20 : 26p.
- [146] **Allandl D, Chita SK, Sharland OK.** Flécainide in the treatment of total tachyarrhythmia. Br Heart, 1991; 65: 46-8
- [147] **S.M. Donn, MD, FAAP.** Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. Congenital chylothorax. Volume 22, Issue 4, August 2017, Pages 234-239

- [148] **Howe DT, Michailidis GD.**Intraperitoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 880–4.
- [149] **Rouquet Y, Bargy F.** Chirurgie fœtale. Mise à jour en gynécologie obstétrique. Diffusion vigot 1990 : 177.
- [150] **Biard, Jean-Marc, Mark P. Johnson, Michael C. Carr, R Douglas Wilson, Holly L. Hedrick, et al.** Long-Term Outcomes in Children Treated by Prenatal Vesicoamniotic Shunting for LowerUrinary Tract Obstruction. *Obstet Gynecol Int* 106, no. 3 (septembre 2005): 503-508.
- [151] **Kirshon B, Mari G, Moise Jr KJ.** Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Obstet Gynecol.* 1990;75(2):202-205
- [152] **Cardwell MS.** Aspiration of fetal pleural effusions or ascites may improve neonatal resuscitation. *South Med J.* 1996;89(2):177-178
- [153] **Damien Subtil Charles Garabedian Agathe Chauve.** Infection à parvovirus B19 et grossesse. *La Presse Médicale.* Volume 44, Issue 6, Part 1, June 2015, Pages 647-653
- [154] **Marianne Leruez-Ville. Yves Ville.** Infection à cytomégalo virus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. *La Presse Médicale.* Volume 43, Issue 6, Part 1, June 2014, Pages 683-690
- [155] **Caroline Paquet. Mark H.YudinMD.** Toxoplasmose pendant la grossesse : Prévention, dépistage et traitement. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada .*Volume 38, Issue 12, Supplement, December 2016, Pages S189-S196
- [156] **Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D.** Prise en charge de l’infection à la varicelle pendant la grossesse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* Volume 38, Issue 12, Supplement, December 2016, Pages S34-S40

- [157] **Olivia Anselem. Sophie Parat. Anne Théau. Daniel Floret. Vassilis Tsatsaris. François Goffinet. OdileLaunay.** Vaccinations et grossesse. La Presse Médicale. Volume 43, Issue 6, Part 1, June 2014, Pages 715-721
- [158] **Sauerbrei A.** Preventing congenital varicella syndrome with immunization. CMAJ 2011;183:E169-70.
- [159] **Reef SE, Strebel P, Dabbagh A, Gacic-Dobo M, Cochi S.** Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome – worldwide, 2009. J Infect Dis 2011;204:S24-7.
- [160] **Dominique Cabrol, François Goffinet,** Protocoles cliniques en obstétrique (3e édition) :17 – Allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle, 2009, Pages 61–64
- [161] **Laetitia Michou.** Quand demander un avis génétique. Revue du rhumatisme monographique 77(2010) 352-359.
- [162] **P.Labrune.** Le conseil génétique. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. Volume 6, Issue 8, December 1993, Pages 475-479
- [163] **J.Lespinasse12G.Nadeau3.** Apport de la génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal des anomalies chromosomiques et des maladies géniques. La Presse Médicale Volume 34, Issue 17, October 2005, Pages 1257-1263
- [164] **Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, Okun N, Nelson T, Zwingerman R.** Opinion commune de la SOGC et du CCGM sur le dépistage génétique en contexte de procréation : Mise à jour à l'intention de l'ensemble des prestataires canadiens de soins de santé maternelle et de services en procréation, à l'ère des tests offerts directement aux consommateurs. J Obstet Gynaecol Can. 2016 Aug; 38(8):763-787.e4.
- [165] **Basille C, Frydman R, El Aly A, et al.** Preimplantation genetic diagnosis: state of the art. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:9–13.

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 الرحمان 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 بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 131

سنة : 2018

الأسباب التحفنية للإستسقاء الجنيني وطرق تشخيصه في المختبر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: هناء شيمي

المزودة في: 28 شتنبر 1992 بالحمدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إستسقاء - تحري - جنين - عدوى - مناعة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: جواد كواش

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء