

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

*ANNEE: 2013*

*THESE N°: 15*

**MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'ORGANISME MATERNEL  
ET VARIATIONS DES PARAMETRES DU BILAN BIOCHIMIQUE  
AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE**

*Thèse*

*Présentée et soutenue le :.....*

**PAR**

**M<sup>elle</sup>. MASKAOUI Ilham**  
*Née le 01 Janvier 1988 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie*

**MOTS CLES** : Grossesse normale - paramètres biochimiques - dyslipidémie

**JURY**

**Mr. DRISS MOUSSAOUI RAHALI**  
Professeur de Gynécologie Obstétrique  
**Mme. SAIDA TELLAL**  
Professeur de Biochimie  
**Mme. SAKINA EL HAMZA OUI**  
Professeur de Microbiologie  
**Mme. NEZHA MESSAOUDI**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

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

**Mai et Octobre 1981**

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

**Mai et Novembre 1982**

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- |     |                              |                      |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed          | Anatomie             |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie          |

**Novembre 1983**

- |     |                               |                    |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-physiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie          |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie     |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie       |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie        |

**Décembre 1984**

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

**Novembre et Décembre 1985**

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 28. | Pr. BENSAID Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-physiologie                        |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- |     |                                      |                              |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali                        | Radiologie                   |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid                      | Pathologie Chirurgicale      |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 36. | Pr. EL FASSY FIGHRI Mohamed Taoufiq  | Pneumo-physiologie           |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| 42. | Pr. OHAYON Victor*                   | Médecine Interne             |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed                 | Neurologie                   |

**Décembre 1988**

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed  
85. Pr. BENOUDA Amina  
86. Pr. BENSOUA Adil  
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
89. Pr. CHRAIBI Chafiq  
90. Pr. DAOUDI Rajae  
91. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad

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

94. Pr. FELLAT Rokaya  
 95. Pr. GHAFIR Driss\*  
 96. Pr. JIDDANE Mohamed  
 97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 98. Pr. TAGHY Ahmed  
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

#### Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen  
 101. Pr. AL BAROUDI Saad  
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 104. Pr. BENJELLOUN Samir  
 105. Pr. BEN RAIS Nozha  
 106. Pr. CAOUI Malika  
 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
 109. Pr. EL AOUAD Rajae  
 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 111. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 115. Pr. ESSAKALI Malika  
 116. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 117. Pr. HADRI Larbi\*  
 118. Pr. HASSAM Badredine  
 119. Pr. IFRINE Lahssan  
 120. Pr. JELTHI Ahmed  
 121. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 122. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 123. Pr. OULBACHA Saïd  
 124. Pr. RHRAB Brahim  
 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 126. Pr. SLAOUI Anas

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

#### Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 128. Pr. ABDELHAK M'barek  
 129. Pr. BELAIDI Halima  
 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 131. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 134. Pr. CHAMI Ilham  
 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 136. Pr. EL ABBADI Najia  
 137. Pr. HANINE Ahmed\*  
 138. Pr. JALIL Abdelouahed  
 139. Pr. LAKHDAR Amina  
 140. Pr. MOUANE Nezha

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

#### Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali\*
148. Pr. DIMOU M'barek\*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid\*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader\*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

#### Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya\*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek\*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-physiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

#### Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdeselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad\*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki\*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.RL.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie

191. Pr. NAZI M'barek\*  
 192. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 193. Pr. SAFI Lahcen\*  
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA  
 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
 198. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
 199. Pr. BENOMAR ALI  
 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 201. Pr. ER RIHANI Hassan  
 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
 203. Pr. KABBAJ Najat  
 204. Pr. LAZRAK Khalid ( M)

Gastro-Entérologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Néphrologie  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid\*  
 206. Pr. KHATOURI ALI\*  
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
 Cardiologie  
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed\*  
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 213. Pr. CHAOUI Zineb  
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 218. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 219. Pr. GHANNAM Rachid  
 220. Pr. HAMMANI Lahcen  
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 222. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 225. Pr. TACHINANTE Rajae  
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia  
 228. Pr. AIT OURHROU Mohamed  
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 230. Pr. BENAMR Said  
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabihha  
 232. Pr. CHERTI Mohammed  
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

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

234. Pr. EL HASSANI Amine  
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 236. Pr. EL KHADER Khalid  
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 239. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 240. Pr. LACHKAR Azzouz  
 241. Pr. LAHLOU Abdou  
 242. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 243. Pr. MAHASSINI Najat  
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 245. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

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

### Décembre 2001

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

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

284. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 285. Pr. MOHSINE Raouf  
 286. Pr. NABIL Samira  
 287. Pr. NOUINI Yassine  
 288. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 289. Pr. SABBAAH Farid  
 290. Pr. SEFIANI Yasser  
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

Décembre 2002

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

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

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Janvier 2004**

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

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

**Janvier 2005**

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

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

382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed\*  
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 385. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 386. Pr. RAGALA Abdelhak  
 387. Pr. SBIHI Souad  
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 389. Pr. ZERAIDI Najia

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

AVRIL 2006

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

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

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation

462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir\*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Moncef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yassine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

**Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo ptisiologie  
 Pneumo ptisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale

Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimi Hachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. KADI Said \*

Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

#### Octobre 2010

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

Médecine interne  
 Gastro entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Radiothérapie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Médecine aérologique  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Ophtalmologie  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique  
 Anatomie pathologique  
 Physiologie

Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Biochimie chimie  
Microbiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**


**PROFESSEUR**

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

\* *Enseignants Militaires*


# REMERCIEMENTS





*À notre maitre et président de jury  
Monsieur le Professeur  
Driss MOUSSAOUI RAHALI*

*C'est un grand honneur que vous  
nous faites en acceptant de  
présider le jury de notre thèse.  
Permettez nous Maitre de vous  
témoigner ici notre profonde  
gratitude et notre respect.  
Veuillez accepter cher Maitre nos  
vifs remerciements pour la  
présence et la sympathie dont  
vous avez fait preuve.*







*À Notre Maître et Rapporteur de Thèse  
Madame le professeur  
Saida TELLAL*

*Pour m'avoir fait confiance en me proposant ce travail et pour le soutien moral, didactique et matériel que vous avez su me procurer durant sa réalisation, je vous dis, tout au fond du cœur merci ! Un grand merci car vous m'avez guidé, accompagné avec evergure et une simplicité incomparables tout au long de ce travail. Je vous remercie encore une fois pour l'effort, la rigueur et la disponibilité sans cesse renouvelés envers ma personne nonobstant vos responsabilités multiples.*

*Une marque indélébile reste et restera à jamais dans ma mémoire pour vos qualités humaines, votre professionnalisme et pour votre aimable générosité. Sachez que les valeurs morales et les connaissances acquises à travers vous me guideront à tout jamais.*

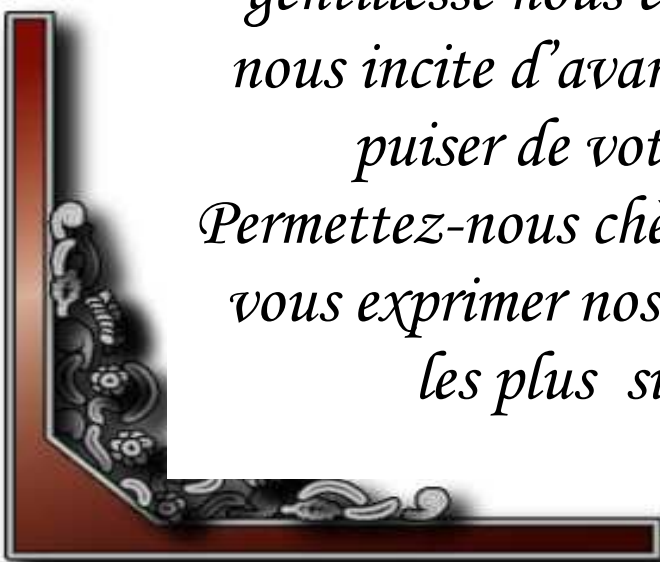
*Veillez recevoir cher maitre l'estime et l'expression de ma grande gratitude.*






*À notre maître et juge de thèse  
Madame le Professeur  
Sakina EL HAMZAOU*


*Votre assistance parmi les membres  
du jury de thèse nous honore  
beaucoup. Votre qualité  
d'enseignement nous a énormément  
imprégné, votre sympathie et votre  
gentillesse nous encouragent et  
nous incite d'avantage à vouloir  
puiser de votre savoir.  
Permettez-nous chère professeur de  
vous exprimer nos remerciements  
les plus sincères.*





*À notre maître et juge de thèse  
Madame le Professeur  
Nezha MESSAOUDI*

*Votre assistance parmi les  
membres de notre jury de thèse  
nous honore. Croyez cher  
professeur en notre sincère  
gratitude et pour l'estime  
qu'on vous porte.*



*Nous vous exprimons nos plus  
vifs remerciements et nous  
vous prions de trouver, ici, le  
témoignage de notre*

# DÉDICACES

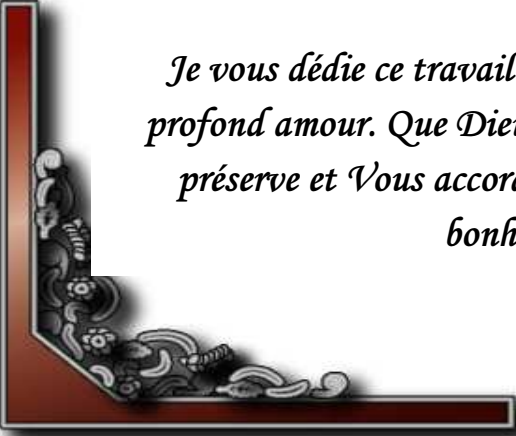




## *A mes adorables parents*

*Grace à vous je vous dois ce que je suis maintenant.  
Vous représentez pour moi le symbole de la bonté  
par excellence, la source de tendresse et l'exemple du  
dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de  
prier pour moi.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour  
exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices  
que vous n'avez cessé de me donner depuis ma  
naissance, durant mon enfance et même à l'âge  
adulte.*



*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon  
profond amour. Que Dieu, le tout puissant, vous  
préserve et Vous accorde santé, longue vie et  
bonheur.*



*A mes sœurs*

*A mon frère*

*A toute la famille MASKAOUI*

*A toute la famille ALAHYANE*

*A tous les pharmaciens de ma  
promotion de la faculté de Médecine et  
de Pharmacie de Rabat*

*Je vous dédie ce travail en témoignage  
de nos liens sincères et indéfectibles.*

*Que dieu vous bénisse.*



**LISTE DES FIGURES,  
TABLEAUX ET  
ABRÉVIATIONS**



## Listes des figures

<b>Figure N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Changements métaboliques permettant la croissance fœtale	<b>7</b>
<b>2</b>	Changements du métabolisme lipidique maternel durant le troisième trimestre de grossesse	<b>8</b>
<b>3</b>	Variations des concentrations des triglycérides, du cholestérol et des lipoprotéines durant et après la grossesse	<b>14</b>
<b>4</b>	Développement d'un profil athérogène durant la grossesse	<b>15</b>
<b>5</b>	Adaptation métabolique maternelle	<b>26</b>
<b>6</b>	Expansion compensatoire de la masse des cellules bêta-pancréatiques liée à la gestation	<b>29</b>
<b>7</b>	Les variations diurnes de la glycémie et de l'insuline au dernier trimestre d'une grossesse normale	<b>31</b>
<b>8</b>	Homéostasie du calcium durant la grossesse	<b>37</b>
<b>9</b>	Absorption intestinale du calcium et concentrations sériques de 1,25 dihydroxy vitamine D avant et durant la grossesse	<b>38</b>
<b>10</b>	Modifications du métabolisme phosphocalcique durant la grossesse	<b>44</b>
<b>11</b>	Effet des modifications physiologiques sur la thyroïde au cours de la grossesse	<b>70</b>
<b>12</b>	Evolution des taux de TSH en fonction de l'âge de la grossesse	<b>73</b>
<b>13</b>	Evolution des taux de T3 en fonction de l'âge de la grossesse	<b>73</b>
<b>14</b>	Evolution des taux de T4 en fonction de l'âge de la grossesse	<b>73</b>

<b>15</b>	Répartition du fer dans l'organisme	<b>78</b>
-----------	-------------------------------------	-----------

## Liste des tableaux

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Changements du profil lipidique durant la grossesse et risque cardiovasculaire futur	<b>18</b>
<b>II</b>	Variations métaboliques au cours de la grossesse	<b>27</b>
<b>III</b>	Valeurs sériques physiologiques chez la mère d'après l'étude longitudinale de Pitkin	<b>40</b>
<b>IV</b>	Principales variations à l'électrophorèse des protéines en situation inflammatoire et pendant la grossesse	<b>49</b>
<b>V</b>	Variations des principales protéines de l'inflammation en situation inflammatoire et influence de la grossesse	<b>52</b>
<b>VI</b>	Tableau récapitulatif des modifications physiologiques rénales induites par la grossesse	<b>59</b>
<b>VII</b>	Modifications physiologiques des tests hépatiques au cours de la grossesse	<b>62</b>
<b>VIII</b>	Maturation des paramètres de la fonction thyroïdienne chez le fœtus humain	<b>67</b>
<b>IX</b>	Valeurs usuelles de la TSH au cours de la grossesse	<b>72</b>

# Liste des abréviations

- AA** : Acides aminés
- ACTH** : Adrenocorticotrophic hormone
- ADN** : Acide désoxyriboNucléique
- AG** : Acide gras
- AGE** : Acides gras essentiels
- AGL** : Acide gras libre
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- ARN** : Acide ribonucléique
- ASAT** : Aspartate amino transférase
- AGPI-LC** : Acides gras à longue chaîne polyinsaturés
- API-1** : Alpha-1-proteinase inhibitor
- CC** : Corps cétoniques
- CETP**: Cholestery ester transfer protein
- CRH**: Corticotropin-releasing hormone
- CRP** : Protéine C réactive
- DHA** : Acide docosahexaénoïque
- DMT1**: Divalent metal transporter 1
- FABP** : Fatty acid binding proteins
- FAT/CD36**: Fatty acid translocase
- FATP** : Protéines de transport d'acide gras
- FATP<sub>pm</sub>** : Plasma membrane fatty acid binding protein
- FFA** : Free fatty acid
- FSH** : Hormone folliculostimulante
- GGT** : Gamma-glutamyl transpeptidase

**GH:** Growth hormone

**hCG:** Human chorionic gonadotropin

**HDL:** Lipoprotéine de haute densité

**HL :** Activité de la lipase hépatique

**IGF1:** Insulin-like growth factor

**IMC:** Indice de masse corporelle

**IL-6:** Interleukine-6

**IRS1:** Insulin receptor substrate-1

**LDL:** Lipoprotéines de basse densité

**LH:** Hormone lutéinisante

**LPL:** Activité lipoprotéine lipase

**MCP-1:** Monocyte chemotactic protein-1

**25(OH) D :** 25-hydroxyvitamine D

**1-25-(OH)<sub>2</sub> D3 :** 1-25-dihydroxy vitamine D3

**P :** Progestérone

**PA :** Prise alimentaire

**P-FATP<sub>pm</sub>:** placental plasma membrane fatty acid binding protein

**PGH:** Hormone de croissance placentaire

**PI3K:** Phosphatidylinositol 3-kinases

**PL:** Lactogène placentaire

**POMC:** Propiomélanocortine

**PPAR-gamma:** Peroxisome proliferator-activated receptors gamma

**PRL:** Prolactine

**PTHrP:** Parathyroid hormone related protein

**SA:** Semaines d'amenorrhée

**Série n-3 :** Oméga 3

**SRA:** Système rénine angiotensine

**T3 :** Triiodothyronine

**T4:** Thyroxine

**TBG:** Thyroxin Binding Globulin

**TG:** Triglycérides

**TNF-alpha:** Tumor necrosis factor-alpha

**TP:** Taux de prothrombine

**TSH:** Thyroïd Stimulating Hormone

**VLDL:** Lipoprotéines de très basse densité

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>I. Métabolisme lipidique au cours de la grossesse normale.....</b>	<b>3</b>
1. Besoins en lipides.....	4
2. Changements du métabolisme lipidique.....	5
3. Transfert des lipides à travers le placenta.....	9
4. Comment l'hyperlipidémie maternelle peut elle être bénéfique pour le fœtus?.....	10
5. Profil lipidique et interventions hormonales.....	10
6. Hyperlipidémie du troisième trimestre.....	16
7. Risque coronaire et grossesses répétées.....	16
<b>II. Métabolisme glucidique au cours de la grossesse normale.....</b>	<b>19</b>
1. Besoins en glucides.....	20
2. Changements du métabolisme glucidique .....	21
3. Hormones maternelles responsables de l'insulinorésistance .....	22
4. Adaptation des cellules béta pancréatiques à l'insulinorésistance.....	28
5. Glycémie à jeun.....	30
<b>III. Métabolisme phosphocalcique au cours de la grossesse normale.....</b>	<b>32</b>
1. Besoins en calcium, phosphore et magnésium.....	33
2. Besoins en vitamine D.....	33
3. Régulation du métabolisme phosphocalcique .....	34
4. Variations des principaux minéraux durant la grossesse .....	39
5. Variations des hormones du métabolisme phosphocalcique durant la grossesse ...	41
6. Métabolisme osseux.....	45
7. Taux sériques des facteurs locaux de régulation du remodelage osseux.....	45
<b>IV. Modifications des protéines et marqueurs de l'inflammation au cours de la grossesse normale.....</b>	<b>46</b>
IV.1 Electrophorèse des protéines sériques.....	47
IV.2 Marqueurs de l'inflammation.....	50

<b>V. Physiologie rénale de la grossesse normale et ses conséquences sur l'évaluation néphrologique.....</b>	<b>53</b>
1. Modifications anatomiques.....	54
2. Modifications des volumes liquidiens.....	54
3. Modifications de la fonction rénale.....	56
4. Taux de créatininémie.....	57
5. Taux d'urémie.....	57
6. Taux d'uricémie.....	57
7. Taux de protéinurie.....	58
8. Taux de glycosurie.....	58
<b>VI. Modifications de la fonction hépatique au cours de la grossesse normale.....</b>	<b>60</b>
VI.1. Tests hépatiques modifiés.....	61
1. Phosphatases alcalines.....	61
2. Gamma-glutamyl transpeptidase.....	61
3. Bilirubinémie.....	61
4. 5' nucléotidase.....	61
VI.2. Tests hépatiques non modifiés.....	61
<b>VII. Modifications du système endocrinien au cours de la grossesse normale.....</b>	<b>63</b>
VII.1. L'hypophyse.....	64
1. Modifications anatomiques.....	64
2. Modifications fonctionnelles.....	64
VII.2. Les glandes surrénales.....	65
VII.3. La thyroïde .....	65
1. Hormones thyroïdiennes et développement cérébral du fœtus.....	65
2. Fonction thyroïdienne chez le fœtus.....	66
3. Régulation de la fonction thyroïdienne maternelle.....	68
4. Profil de la TSH et des hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse.....	71

<b>VIII. Statut martial au cours de la grossesse normale.....</b>	<b>75</b>
1. Rôle physiologique du fer .....	76
2. Répartition du fer dans l'organisme.....	79
3. Besoins en fer durant la grossesse.....	79
4. Adaptation du métabolisme du fer au cours de la grossesse.....	79
5. Mécanisme de transfert du fer depuis l'espace maternel au fœtus.....	80
6. Evolution du statut martial au cours de la grossesse.....	81
7. Supplémentation martiale au cours de la grossesse.....	82
<b>IX. Statut en vitamines B12 et B9 au cours de la grossesse.....</b>	<b>83</b>
1. Vitamine B9 ou folates.....	84
1.1. Rôle des folates.....	84
1.2. Sources des folates et apports recommandés au cours de la grossesse.....	84
1.3. Statut en folates au cours de la grossesse.....	84
1.4. Supplémentation en folates.....	85
2. Vitamine B12.....	86
2.1. Rôle de la vitamine B12.....	86
2.2. Besoins en vitamine B12 au cours de la grossesse.....	86
2.3. Statut en vitamine B12 au cours de la grossesse.....	87
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>88</b>

**RESUMES**

**ANNEXE**

**BIBLIOGRAPHIE**

# INTRODUCTION

## **Introduction**

La grossesse constitue un nouvel équilibre physiologique, celui-ci est obtenu au prix de bouleversements transitoires de certains grands systèmes qui participent à l'homéostasie de l'organisme, au rang desquels on trouve le système endocrinien et les différents métabolismes. En effet, pendant neuf mois, ces systèmes sont sous l'emprise de différents mécanismes de contrôle, notamment hormonaux, générés par l'unité foetoplacentaire dans le but d'induire sa tolérance et sa croissance.

Ces modifications physiologiques de l'organisme maternel peuvent modifier le seuil de certains paramètres du bilan biochimique parmi lesquels on trouve ceux du bilan lipidique, thyroïdien, phosphocalcique, rénal et hépatique. Aussi, plusieurs études montrent que le statut martial et vitaminique de la femme enceinte diminue au cours de la gestation, ce qui nécessite une adaptation appropriée des apports, afin d'éviter les effets délétères des carences à la fois sur la santé de la mère et du fœtus [1,2].

Dans notre travail nous allons mettre le point sur :

- les principales modifications des paramètres biochimiques survenant au cours de la grossesse et essayer d'expliquer les mécanismes physiologiques qui y interviennent.
- les nouveaux besoins en vitamines et micronutriments qui s'installent au cours de la grossesse dans le but d'assurer le bon développement du produit de la conception.

Il est donc important de connaître les modifications physiologiques survenant au cours de la grossesse normale pour reconnaître ce qui relève du normal et de la pathologie, assurer un accompagnement pertinent et pouvoir donner des conseils adaptés.

**I. MÉTABOLISME  
LIPIDIQUE AU COURS  
GROSSESSE NORMALE**

## **1. Besoins en lipides :**

- La proportion de lipides dans l'alimentation de la femme enceinte et de la femme allaitante ne doit pas être différente de celle de la population générale, elle représente 30% à 35% des apports énergétiques conseillés.
- Les acides gras à longue chaîne polyinsaturés (AGLC-PI) de la série n-3 (oméga 3) et l'acide arachidonique doivent être déposés en quantité suffisante dans le cerveau et les autres tissus fœtaux pendant la vie fœtale et postnatale précoce [4].
- Plusieurs études ont démontré une association entre la consommation, pendant la grossesse et l'allaitement, d'AGLC-PI provenant de l'huile ou de poissons gras et le développement visuel et cognitif des enfants [5]. L'apport quotidien en acides gras polyinsaturés est métabolisé en acide docosahexaénoïque (DHA) pour agir sur les différents tissus fœtaux. Consommés à forte dose (1 g/j de DHA ou 2,7 g/j d'acides gras polyinsaturés de la série n-3), ils ne semblent pas nocifs et leurs effets bénéfiques apparaissent dès que leur quantité quotidienne dépasse 200 mg dans l'alimentation [5].
- Les femmes en âge de procréer peuvent atteindre ces taux de DHA en consommant des poissons de mer une à deux fois par semaine. Une large gamme d'espèces de poissons est possible ; néanmoins, les grands prédateurs tels que l'espadon ou le requin contiennent des taux élevés de méthyle de mercure qui s'avère particulièrement toxique pour la croissance fœtale et le développement cérébral.[6,7]
- Plusieurs études suggèrent que la consommation de poissons gras et d'acides gras à longue chaîne polyinsaturés de la série n-3 entraîne une grossesse plus longue, un poids de naissance légèrement supérieur et un taux de prématurité plus faible.
- Un dépistage des carences en lipides devrait être réalisé, de préférence au 1<sup>er</sup> trimestre, afin que les patientes concernées puissent bénéficier de conseils personnalisés [3].

En effet le fœtus dépend majoritairement de l'apport maternel pour ses besoins en lipides et le rôle de la lipogenèse fœtale est négligeable. Ainsi, le métabolisme maternel s'adapte pour répondre aux besoins de l'unité foetoplacentaire.

## **2. Changements du métabolisme lipidique maternel :**

Les changements métaboliques maternels durant la grossesse au niveau du foie et du tissu adipeux modifient la concentration plasmatique de triglycérides (TG), d'acides gras (AG), de cholestérol et de phospholipides.

Malgré une réduction initiale, il y a une augmentation des lipides plasmatiques après les 8 premières semaines de grossesse. [8]

Pendant les deux premiers trimestres de grossesse, il y a une augmentation des réserves maternelles adipeuses qui seront ensuite utilisées à des fins énergétiques. Ce développement d'un stock adipeux résulte de l'augmentation à la fois de la prise alimentaire et de l'activité lipoprotéine lipase extrahépatique (Fig1).

À l'inverse, le troisième trimestre de la grossesse et la période de lactation seront témoins d'une déplétion de ces réserves, résultant de l'augmentation de la lipolyse tissulaire, d'une baisse de la lipoprotéine lipase et de la synthèse du tissu adipeux.

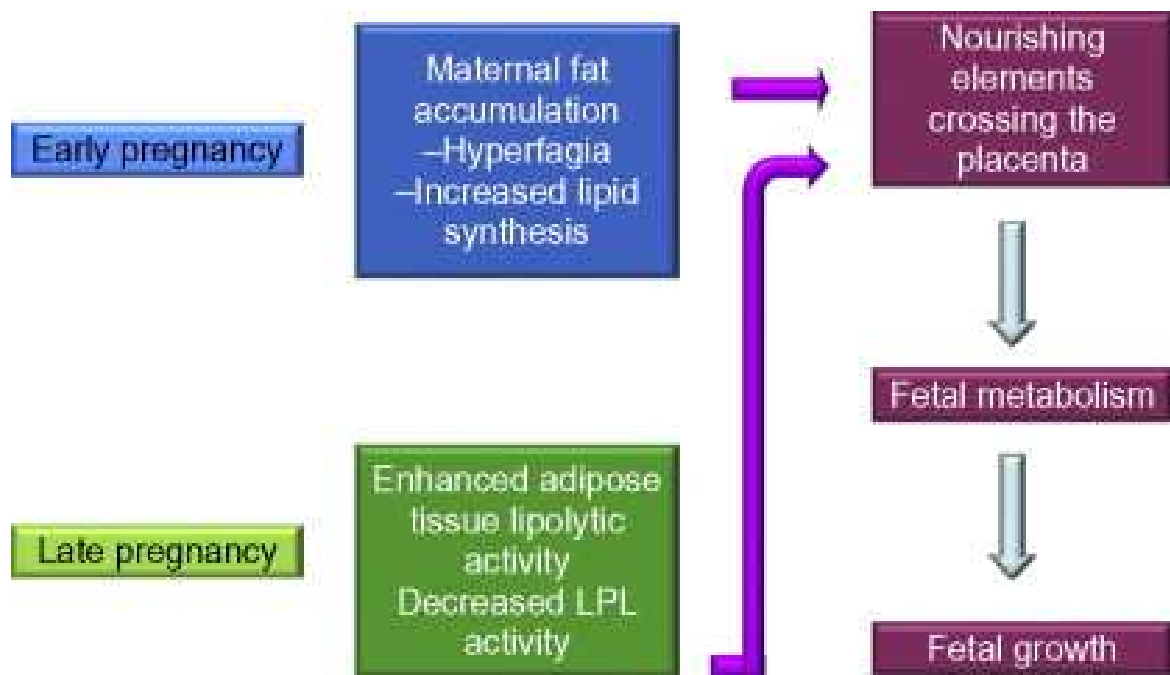
Les acides gras libres (AGL) et le glycérol résultant de l'activité lipolytique du tissu adipeux sont alors métabolisés dans le foie en glucose et corps cétoniques (CC), qui passent aisément la barrière placentaire, les produits de la lipolyse contribuent aussi à la formation de TG qui seront transférés aux lipoprotéines sanguines. Une petite proportion d'acides gras à longue chaîne circule sous forme libre. (Fig.2)

Ainsi, cet état catabolique maternel provoque une hyperlipidémie présentée par un taux élevé essentiellement de TG, phospholipides et de cholestérol [10].

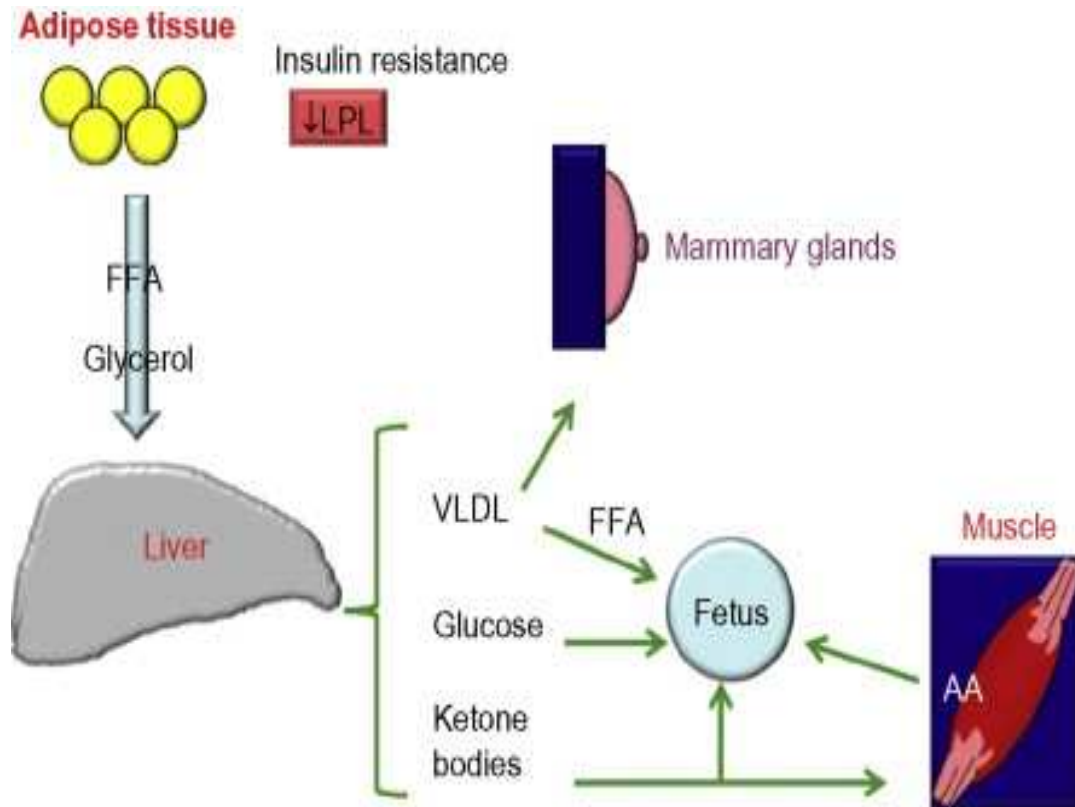
A cette augmentation de TG circulants correspond celle des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) qui les transportent et qui sont les précurseurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) dont l'augmentation dans la circulation maternelle est nécessaire à la stéroïdogénèse placentaire. [9]

L'augmentation des VLDL est causée par :

- L'amélioration de la production hépatique (soutenue par l'augmentation des taux d'œstrogènes) [11].
- La diminution du retrait circulatoire en raison de la diminution de l'activité lipoprotéine lipase (LPL) du tissu adipeux (causé par l'insulinorésistance et l'augmentation de l'apo C-III inhibiteur de la LPL).
- Augmentation de l'absorption intestinale des lipides alimentaires. [8]



**Figure 1 : Changements métaboliques permettant la croissance fœtale [8]**



**Figure 2 :** Changements du métabolisme lipidique maternel durant le troisième trimestre de grossesse [8].

### **3. Transfert des lipides à travers le placenta :**

#### **➤ Transfert des AG et des TG :**

En début de grossesse, le fœtus est incapable de synthétiser les acides gras essentiels (AGE) et les AGLC-PI, ils arrivent par la circulation maternelle. Ces éléments sont cruciaux pour la croissance du fœtus en général et spécifiquement pour le développement du cerveau et de la rétine.

Au niveau de la membrane microvillose, la LPL induit le catabolisme des TG et seuls les AGL sont captés par le placenta. Les AG doivent ainsi traverser la membrane microvillose, le syncytium d'une épaisseur d'environ 4  $\mu\text{m}$ , puis la membrane basale afin d'atteindre la circulation fœtale. Les AG se déplacent au sein des membranes et peuvent changer de position par mécanisme de « flip-flop » transmembranaire [12]. De plus, un transfert sélectif des AG à longue chaîne existe par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques. En particulier, un certain nombre de fatty acid binding proteins (FABP) ont été identifiés au niveau du cytoplasme et de la membrane cellulaire qui facilitent le transfert des AG. Les transporteurs FATP<sub>pm</sub>, FAT/CD36 et FATP sont associés à la membrane plasmique et le récepteur p-FATP<sub>pm</sub> est spécifique à la membrane microvillose du placenta [13,14].

Le peroxydase proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) est une protéine agissant conjointement avec FATP et l'adipophiline. PPAR $\gamma$  est très fortement exprimé dans le trophoblaste. Il est impliqué dans la différenciation trophoblastique et permet également d'augmenter la capture des AGE [15].

Les données ont montré une relation directe entre les TG de la mère au cours du troisième trimestre et le poids à la naissance du nouveau né chez les femmes ayant une tolérance normale au glucose et chez les femmes avec un diabète gestationnel [16].

#### **➤ Transfert du cholestérol :**

Les besoins en cholestérol sont très élevés chez l'embryon et le fœtus. En début de grossesse, le fœtus est incapable de synthétiser le cholestérol. Les mécanismes de transfert placentaire maternel satisfont les besoins du fœtus en cholestérol à un stade précoce de grossesse [17]. La faible concentration en cholestérol maternel affecte le développement neurologique et

provoque la naissance de nourrissons à faible poids [18]. Par ailleurs, l'augmentation du cholestérol maternel est associée à un risque accru de développement de maladie athérogène [19]. Des données récentes ont montré une relation entre la concentration de cholestérol maternel et le risque de naissance prématurée [20].

#### **4. Comment l'hyperlipidémie maternelle peut elle être bénéfique pour le fœtus? :**

Le cholestérol est utilisé par le placenta pour synthétiser les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires, les AGL sont oxydés par le foie maternel. Ces deux éléments sont également cruciaux pour la synthèse des membranes cellulaires fœtales. Le cholestérol est un élément essentiel pour le maintien de la fluidité des membranes cellulaires et les AGL sont nécessaire à la synthèse des phospholipides [21].

Bien que les TG maternels ne traversent pas directement le placenta, ils représentent un « floating energy depot » [22]. A jeun, ils sont efficacement utilisés par le foie maternel pour synthétiser des corps cétoniques. Ce mécanisme épargne le glucose qui va être utilisé par le fœtus comme source d'énergie.

#### **5. Profil lipidique et interventions hormonales :**

L'augmentation du taux d'œstrogènes provoque une augmentation de HDL cholestérol qui commence dès la 12<sup>ème</sup> semaine gestationnelle, tandis que le cholestérol total, LDL, VLDL, cholestérol et TG augmentent pendant le deuxième et le troisième trimestre (Fig. 3).

##### **➤ Triglycérides et cholestérol :**

La principale caractéristique du profil lipidique est l'apparition de concentrations plasmatiques de TG deux à trois fois supérieures aux concentrations prégestationnelles [23]. Le maximum est atteint au troisième trimestre de grossesse (en moyenne 2,85 g/l) et le retour aux concentrations prégravidiques s'effectue, en général, six semaines après la délivrance [24]. Ces modifications sont directement en rapport avec une augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), transporteurs des TG

endogènes. Une forte corrélation a été établie entre TG plasmatiques et œstrogènes, rendant compte de la synthèse accrue de VLDL sous l'effet du niveau élevé d'œstrogènes relatif à la grossesse [25].

Les concentrations plasmatiques de cholestérol subissent des variations : elles sont en augmentation de 50% à 60% par rapport à la période prégravidique. Ces variations de cholestérolémie résultent de l'augmentation, d'une part, des VLDL et, d'autre part, des LDL, qui en sont le sous-produit (augmentation d'environ 36% au cours de la grossesse, 1.71g/l au troisième trimestre en moyenne). Il existe une évolution parallèle de l'apolipoprotéine B, qui est l'apoprotéine de structure des VLDL et LDL, avec une augmentation de 56% tout au long de la gestation. L'élévation des concentrations des LDL au cours de la grossesse est secondaire à la conversion accrue des VLDL, qui fait plus que compenser une clairance des LDL accélérée par l'action stimulante des œstrogènes vis-à-vis de l'activité des récepteurs des LDL [26].

L'élévation du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL) intervient dès le premier trimestre de grossesse pour atteindre un maximum au cours du deuxième trimestre (augmentation de 25 %, 0.69 g/l en moyenne).

Les valeurs du cholestérol lié aux HDL diminuent ensuite au cours du troisième trimestre pour rester significativement supérieures au niveau prégestationnel (plus 15%). L'apolipoprotéine A1 augmente de 30% au cours de la gestation, sous l'effet stimulant des œstrogènes, avec un maximum vers la 20<sup>ème</sup> semaine, puis reste en plateau jusqu'au terme. La diminution du cholestérol HDL en fin de grossesse ne s'accompagne pas d'une diminution parallèle des concentrations d'apolipoprotéine A1, ce qui laisse à penser que la composition des particules HDL se modifie au cours de la grossesse et, en particulier, qu'elles s'appauvrissent en cholestérol. En effet, on a décrit une augmentation continue du contenu des HDL en TG tout au long de la gestation suivie d'une diminution lors du post-partum [27]. Or, les HDL acquièrent leurs triglycérides à la suite d'un transfert du cholestérol estérifié vers les particules riches en apolipoprotéine B (VLDL) en échange de TG.

L'activité lipase hépatique (LH) est réprimée par les œstrogènes [28], ce qui explique, en conjonction avec l'augmentation de la CETP (cholesteryl ester transfer protein) [27], l'apparition en fin de grossesse de grosses HDL pauvres en cholestérol estérifié, riches en TG et assurant une conservation des phospholipides utiles à la synthèse membranaire. Ainsi, les œstrogènes semblent être responsables de la majorité des effets sur le métabolisme lipidique [24].

Les LDL deviennent riches en TG et se caractérisent par une taille réduite et une grande densité à cause de la diminution de l'activité LH. Ces changements particuliers du profil lipidique, survenant en fin de grossesse, peuvent favoriser des lésions endothéliales et l'athérogenèse ultérieure puisque, les petites particules denses de LDL sont plus sensibles à l'oxydation, ont plus d'affinités aux protéoglycanes de la paroi vasculaire et une adsorption réduite via le récepteur des LDL (Fig. 4).

Une corrélation positive a été décrite entre les variations des concentrations lipidiques et celles de l'œstradiol, de la progestérone et de l'hormone lactogène placentaire au cours de la grossesse [9].

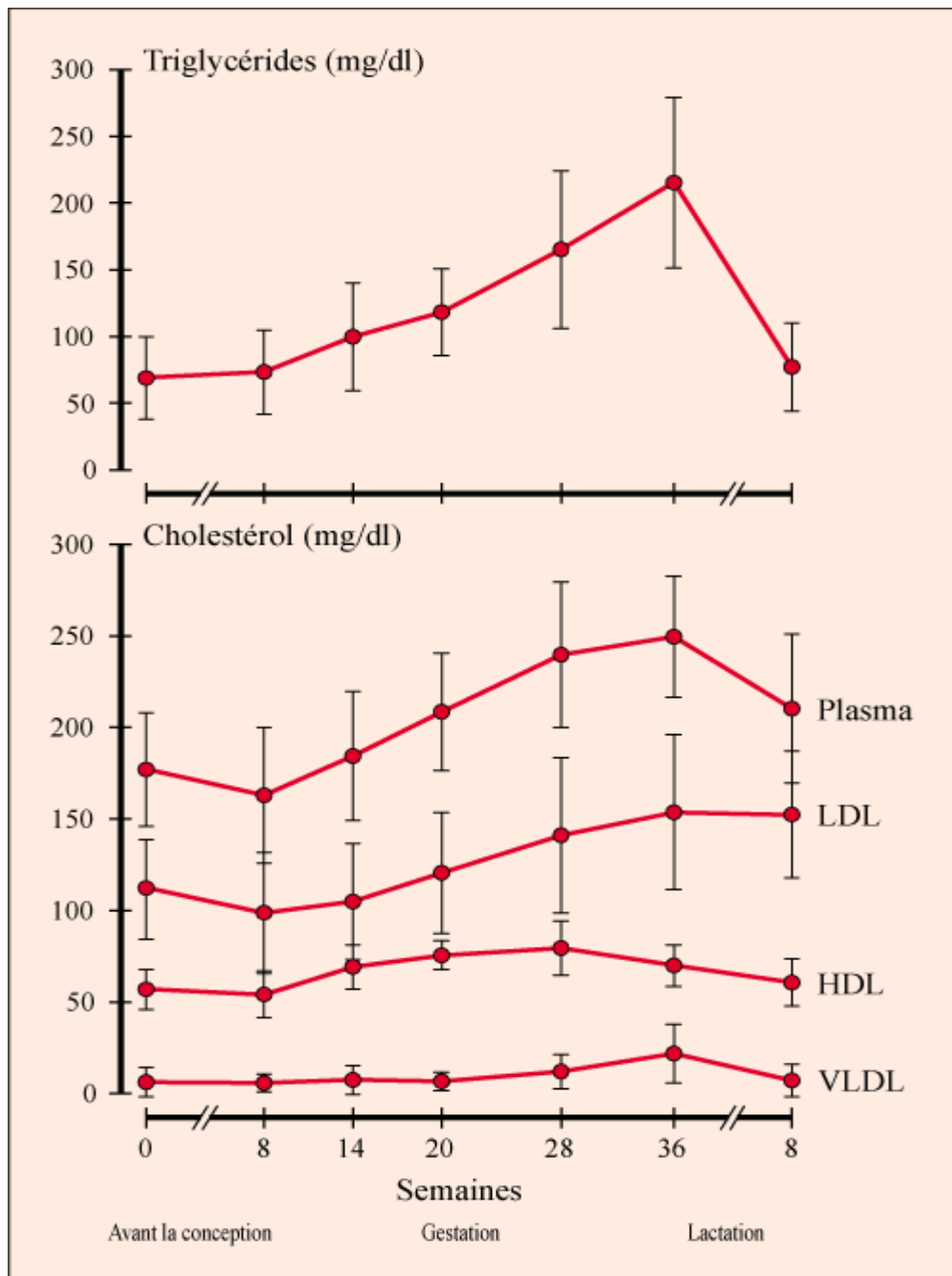
Le rôle de la progestérone dans l'hyperlipidémie gestationnelle est moins clair. Ses effets ont été opposés à ceux des œstrogènes et conduisent à une augmentation du cholestérol lié aux LDL et à une baisse de celui lié aux HDL. Ces actions ont été observées après utilisation de progestatifs de synthèse et dépendent du pouvoir androgénique des préparations utilisées [30]. La progestérone naturelle dépourvue d'action androgénique n'affecte pas les concentrations de lipoprotéines et ne semble donc pas intervenir dans les modifications lipidiques de la grossesse. Cependant, il n'est pas exclu que des concentrations importantes de progestérone naturelle, comme celles atteintes au cours du troisième trimestre de la grossesse (100 fois la normale), puissent jouer un rôle dans le métabolisme lipidique de la femme enceinte.

Par ailleurs, l'hormone placentaire lactogène, synthétisée par le placenta, est responsable d'un accroissement de la lipolyse tissulaire caractéristique de la deuxième moitié de la grossesse.

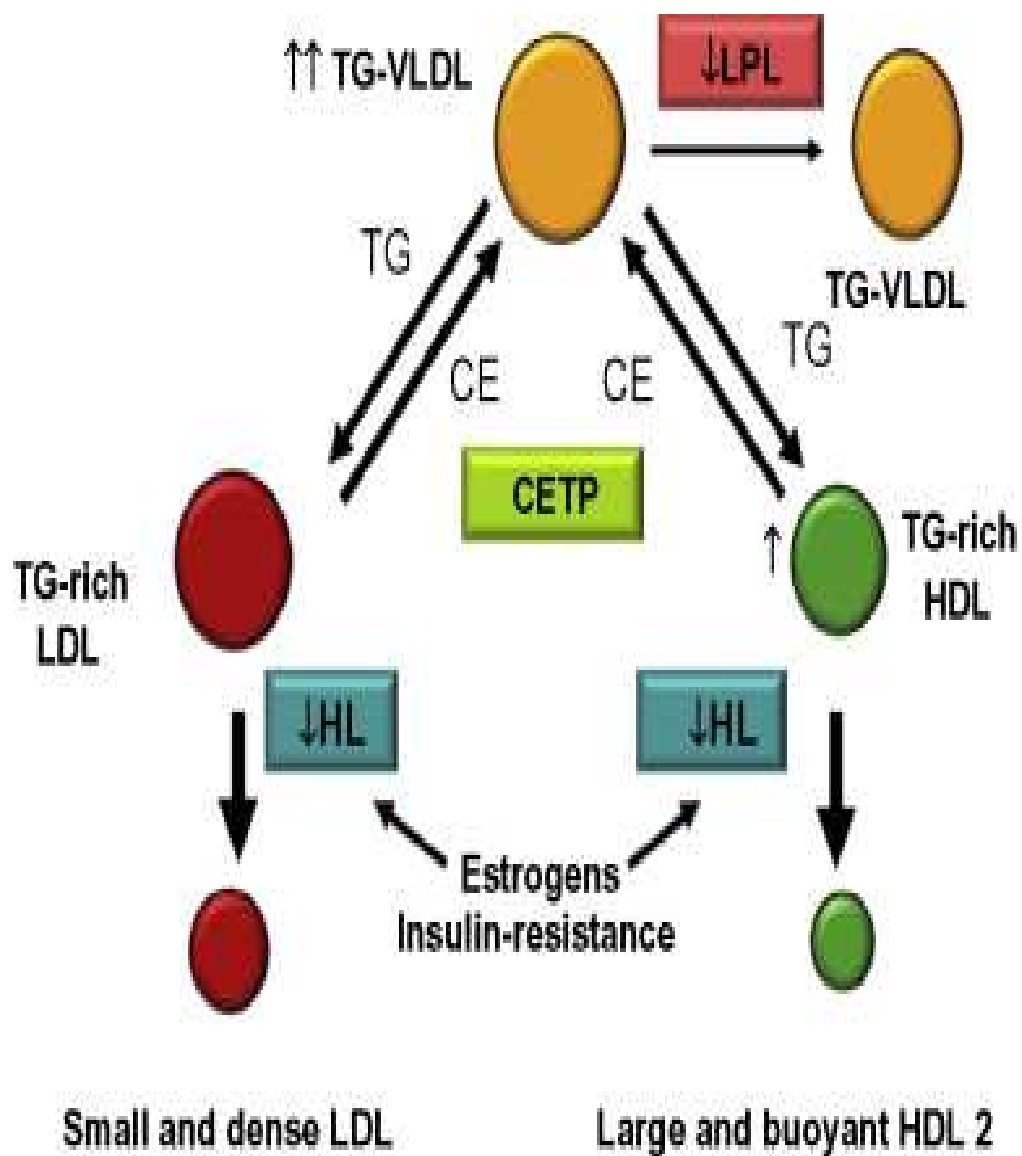
Cette lipolyse fournit un nombre d'AGL susceptibles d'accroître la production hépatique maternelle des VLDL et de favoriser l'état d'insulinorésistance connu pour être associé à une hypertriglycéridémie [29].

➤ **Phospholipides :**

La concentration en phospholipides augmente régulièrement tout au long de la grossesse, de 2.5 g/l elle atteint 3.5 à 4 g/l. [9]



**Figure 3 : Variations des concentrations des triglycérides, du cholestérol et des lipoprotéines durant et après la grossesse [31].**



**Figure 4 : Développement d'un profil athérogène durant la grossesse [8].**

## **6. Risque coronaire et hyperlipidémie du troisième trimestre :**

La réponse hyperlipidémique au-delà du 95<sup>e</sup> percentile au troisième trimestre de grossesse ou le non-retour à des valeurs lipidiques normales, huit semaines après le post-partum, pourraient fournir des tests sensibles pour identifier des individus à risque de dyslipidémies futures ou de maladies coronaires [9].

## **7. Risque coronaire et grossesses répétées :**

Les études épidémiologiques, comme celle de Framingham, ont établi que la femme non ménopausée jouit d'un certain degré de protection vis-à-vis des maladies cardiovasculaires [32].

La répétition des grossesses au cours de la vie d'une femme influence-t-elle le risque coronaire ? (Tab. I). La controverse existe comme le soulignent Salameh et al. [33] dans une revue de la littérature. Ness et al. [34] ont rapporté, dans le *New England Journal of Medicine*, deux études prospectives américaines qui montrent un risque de maladies cardiovasculaires de l'ordre de 1.5 fois supérieur chez les femmes ayant eu six grossesses ou d'avantage (après ajustement pour l'âge et le niveau socio-éducatif).

Cette association entre multiparité et risque de maladies cardiovasculaires pourrait être médiée par un état d'insulinorésistance plus important chez la femme ayant eu de nombreuses grossesses et pourrait être liée à une redistribution de la graisse corporelle secondaire à la gestation.

D'autres équipes [35] ont montré que la multiparité est associée à un niveau de cholestérol lié aux HDL plus bas chez les femmes, entre 50 et 89 ans, ayant eu cinq grossesses ou plus, et ce avant et après ajustement pour l'âge, le poids, la consommation d'alcool, de cigarettes, l'activité physique et l'utilisation d'œstrogènes.

De même, les concentrations lipidiques sont plus élevées après l'accouchement et le rapport cholestérol total sur cholestérol lié aux HDL est supérieur chez les femmes ayant eu cinq

grossesses ou plus comparées à celles qui n'en ont eu qu'une [36]. C'est également ce niveau de parité qui est corrélé à la progression du diabète ou de l'intolérance aux hydrates de carbone.

On peut se demander si l'hyperlipidémie gestationnelle dans sa variabilité peut être prédictive d'une dyslipidémie future et d'un risque relatif d'athérosclérose accru, tout comme les altérations de la tolérance glucidique pendant la grossesse annoncent l'apparition d'un diabète de type 2 tardif [9].

**Tableau I : Changements du profil lipidique durant la grossesse et risque cardiovasculaire futur.**

Auteurs	Nombre de cas	Type d'étude	Changement du profil lipidique	Risque cardiovasculaire
Brizzi [37]	22 femmes enceintes+ 24 femmes nullipares	Evaluation du profil lipidique chez les femmes enceintes versus femmes nullipares	↗TG, T-chol, LDL chez les femmes enceintes versus femmes nullipares. ↗ TG, ↘ HDL chez les multipares versus nullipares.	Augmenté chez les femmes multipares
Mankuta [38]	1752 femmes	Etude rétrospective d'évaluation du profil lipidique avant, pendant et après la grossesse	↗T-chol, LDL, VLDL pendant la grossesse. ↘ HDL, TG après la grossesse	La grossesse augmente le risque cardiovasculaire
CARDIA [39,40]	1952 femmes	Etude prospective d'évaluation des changements du profil lipidique durant 10 ans	↘ HDL dans l'année qui suit la grossesse chez les multipares versus nullipares	Augmenté chez les femmes multipares
Catov et al.[41]	540 femmes	Etude transversale d'évaluation du risque cardiovasculaire et du nombre des complications périnatales	↘HDL, ↗TG chez les femmes ayant accouché avec des complications périnatales	Augmenté chez les femmes multipares



**II. MÉTABOLISME  
GLUCIDIQUE AU COURS DE LA  
GROSSESSE NORMALE**

## **1. Besoins en glucides :**

- Les glucides sont une importante source d'énergie, l'académie américaine de diabétologie recommande que 45% à 65% des calories soient issues des glucides. Une consommation minimale de 130 g/j est recommandée pour les femmes non enceintes contre 175 g/j pour les femmes enceintes. Cette augmentation de la consommation est nécessaire au développement et au fonctionnement du cerveau fœtal [42].
- Une éventuelle inadaptation à ces nouveaux besoins entraîne une détérioration de l'équilibre glycémique. Une hyperglycémie maternelle et donc fœtale grâce à la diffusion transplacentaire facilitée du glucose, est à l'origine de la macrosomie fœtale.
- Une carence prolongée en glucides entraîne un catabolisme protéique maternel au détriment de leur rôle plastique : chez les individus dénutris, la première urgence est l'apport de glucides pour protéger ces protéines.
- Une glycémie élevée, surtout en période postprandiale peut, au contraire, être délétère pour le fœtus. Or les glucides sont les principaux nutriments qui font varier la glycémie postprandiale. Plus encore que la quantité totale de glucides, c'est le type de glucides ingérés qui fait varier la glycémie postprandiale [3].
- L'indice glycémique des aliments n'est pas modifié pendant la grossesse. En utilisant un régime à base d'aliments à faible indice glycémique, on diminue le poids de naissance des enfants de femmes non diabétiques [43]. Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes enceintes avec diabète gestationnel mais une meilleure connaissance des indices glycémiques pourrait réduire les complications obstétricales et néonatales [3].
- Le glucose constitue donc le principal nutriment acheminé au fœtus via le placenta, ce qui requiert une adaptation du métabolisme glucidique maternel en vue d'assurer les besoins en glucose élevés. Cela représente 50% du glucose circulant maternel qui est redirigé et donné au fœtus, ce qui explique que l'homéostasie glucidique soit maintenue chez la femme enceinte malgré la résistance à l'insuline.

## **2. Changements du métabolisme glucidique:**

Afin de maximiser la quantité de glucose circulant disponible pour le fœtus, la production hépatique de glucose est augmentée de 30% chez les femmes enceintes [44]. En réponse à l'augmentation du flux glucidique, la sécrétion d'insuline augmente de 200 à 250% chez la mère [45]. L'imperméabilité du placenta à l'insuline implique que la production fœtale de cette hormone commence très tôt dans la vie intra-utérine, autour de la 14<sup>e</sup> semaine de gestation. L'insuline assure un rôle de facteur de croissance pour le fœtus.

La grossesse est à la fois un état d'insulinorésistance et d'hyperinsulinisme, l'insulinorésistance est physiologique, progressive et réversible.

L'utilisation du test de tolérance au glucose par voie intraveineuse et du clamp hyperinsulinémique euglycémique a permis de mettre en évidence une diminution de 40 à 70% de la sensibilité à l'insuline chez les femmes enceintes [3]. Cependant, le degré de sensibilité à l'insuline va dépendre du statut métabolique pré-gravidique. Ainsi, la sensibilité peut augmenter chez les femmes enceintes qui étaient résistantes à l'insuline précédemment à leur grossesse, ou peut diminuer en cas d'extrême sensibilité prégravidique [46]. L'état de résistance permet ainsi de maintenir un flux de nutriments, majoritairement du glucose, des acides gras libres, des corps cétoniques et des acides aminés, de la mère vers le fœtus. La perte progressive de sensibilité des tissus périphériques est, en partie, contre-balançée par l'augmentation des niveaux insuliniques basaux et post-prandiaux, afin de maintenir une homéostasie glucidique chez la mère, tout en conservant le flux nutritif vers le fœtus. La résistance à l'insuline qui s'instaure chez les femmes enceintes se caractérise par un défaut de transduction du signal insulinique, via une anomalie en aval du récepteur à l'insuline, qui se traduit en une incapacité de l'insuline à promouvoir la translocation des transporteurs glucidiques à la membrane des cellules cibles [47]. Les hormones maternelles placentaires et pituitaires (prolactine, lactogène placentaire, estrogènes, progestérone, glucocorticoïdes) d'une part, et les adipokines (leptine, adiponectine, résistine) d'autre part, dont les niveaux

changent au cours de la grossesse (Tab II), sont reconnues aujourd'hui pour avoir un fort impact sur la physiologie de la mère [48] (Fig. 5).

### **3. Hormones maternelles responsables de l'insulinorésistance :**

#### **➤ Les hormones lactogéniques :**

Le lactogène placentaire, la prolactine et l'hormone de croissance placentaire humaine, dont le profil d'expression est positivement corrélé à l'apparition de la perte de sensibilité à l'insuline au cours de la gestation, ont été étudiées plus largement, et sont considérées comme des facteurs dominants dans la mise en place de la résistance à l'insuline chez la femme enceinte [49]. Des études cliniques ont démontré que des taux sériques de prolactine élevés ou des infusions de lactogène placentaire chez l'humain, conduisent à un état de résistance à l'insuline et à une hyperinsulinémie [48]. Des souris transgéniques surexprimant l'hormone de croissance placentaire humaine ont également des taux d'insuline plasmatiques élevés, en raison d'une perte de sensibilité à l'insuline. Il a été démontré que l'hormone de croissance placentaire humaine agit en augmentant l'expression de la sous-unité p85 alpha de l'enzyme phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) qui, à des taux excessifs, se complexe avec l'insulin receptor substrate-1 (IRS1) et empêche l'activation de la PI3K, limitant ainsi la voie insulinoïque et la translocation de GLUT4 à la membrane des cellules musculaires [50] (Fig.5).

#### **➤ L'œstradiol :**

L'œstradiol, qui est une autre hormone fortement augmentée dans le sang de femmes enceintes, semble intervenir dans l'instauration de la résistance à l'insuline maternelle. Ainsi, *in vivo*, chez des ratte, une forte concentration d'œstradiol favorise la résistance à l'insuline en réprimant, notamment, l'expression du transporteur du glucose GLUT4 dans le muscle squelettique et le tissu adipeux [51].

#### **➤ La leptine :**

La leptine est une hormone produite par le tissu adipeux. Cependant, son origine durant la grossesse reste discutée. De nombreux travaux suggèrent une production placentaire

dominante pendant la grossesse, puisque, une augmentation de leptine d'environ 30% au premier trimestre est antérieure à la prise de poids maternelle, celle-ci n'étant nettement marquée qu'au troisième trimestre [52]. De plus, les niveaux de leptine circulante chutent après l'accouchement. En agissant sur ses récepteurs au niveau de l'hypothalamus, la leptine régule négativement la prise alimentaire et module le métabolisme glucidique en favorisant la sensibilité à l'insuline périphérique. Malgré l'élévation des niveaux plasmatiques de leptine rapportée durant la gestation, la prise alimentaire augmente également, ce qui permet ainsi de favoriser les réserves graisseuses. Ce paradoxe tend à être expliqué par la mise en place d'un état de résistance à la leptine au cours de la grossesse. Des travaux ont mis en évidence une diminution d'expression des récepteurs à la leptine au niveau du noyau hypothalamique ventromédian, siège régulateur de la satiété, dans des modèles de rattes gestantes. Ainsi, la résistance centrale à la leptine aiderait à réduire la sensibilité à l'insuline, à augmenter la sensation de faim, et favoriserait la mobilisation des graisses et le flux de nutriments vers le fœtus. Les hormones maternelles, telles la prolactine elle-même, sont des candidats majeurs dans l'altération de la voie de signalisation de la leptine pendant la gestation [53] (Fig.5).

➤ **L'adiponectine :**

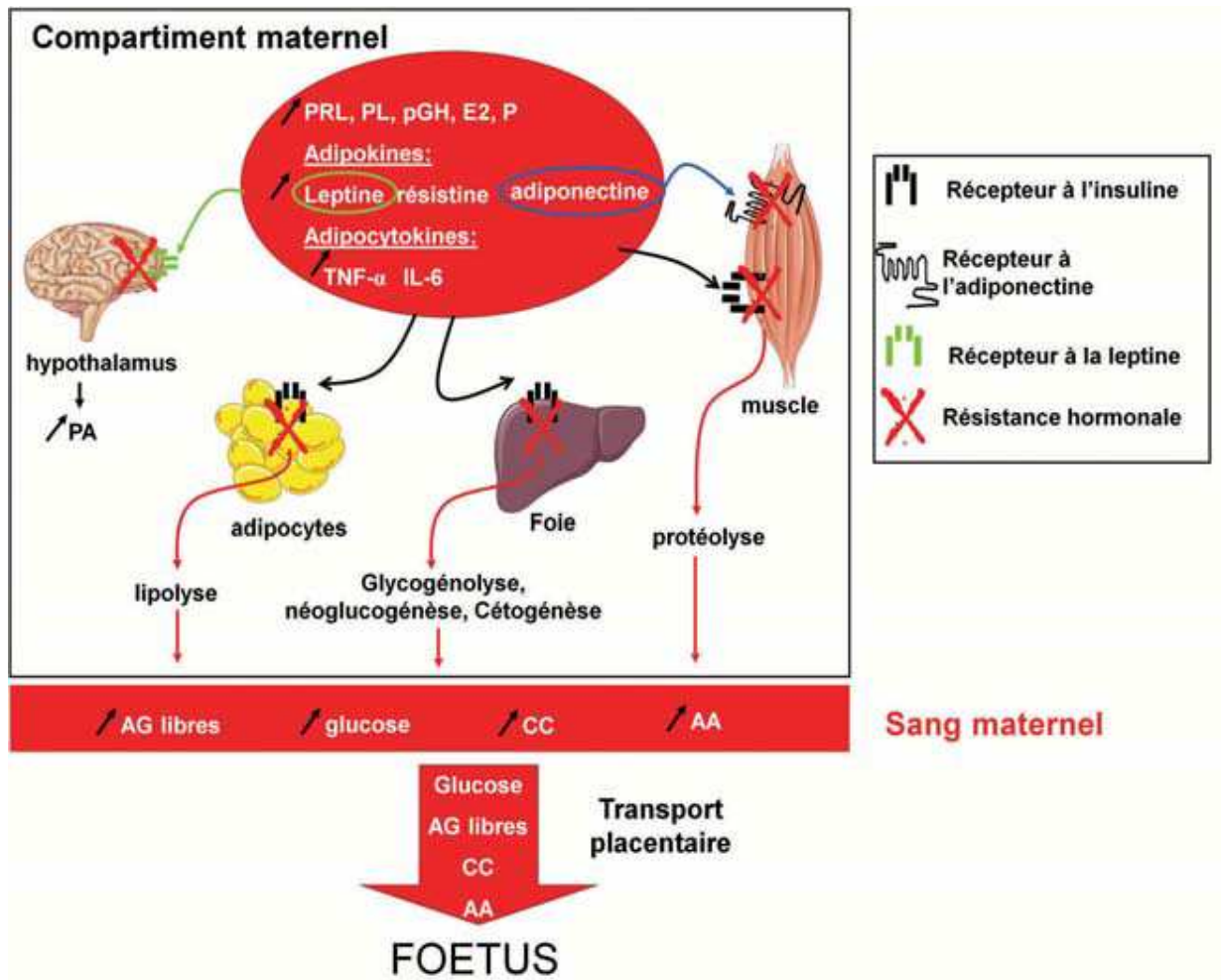
L'adiponectine, hormone libérée par le tissu adipeux, est largement reconnue pour ses fonctions régulatrices de la sensibilité à l'insuline et l'homéostasie glucidique. Pourtant, des observations opposées rendent incertaine la corrélation entre les niveaux d'adiponectine pendant la gestation et son mécanisme de régulation. En effet, une grande majorité d'études ont démontré la diminution d'ARN messager d'adiponectine dans le tissu adipeux blanc et d'adiponectine dans le sérum de femmes enceintes, ainsi qu'une corrélation négative entre les niveaux d'adiponectine et l'indice de masse corporelle (IMC), qui s'accroît du premier au dernier trimestre de grossesse [45,54]. Cependant, une étude a rapporté des niveaux d'adiponectine supérieurs chez 80 femmes enceintes, sans différence significative entre les trimestres en comparaison avec les niveaux sériques observés chez quatre femmes en postpartum [55]. Cette étude suggère la présence d'une résistance à l'adiponectine associée à la gestation, jusqu'à présent uniquement associée à des conditions d'hyperinsulinisme, qui

limiterait l'action de cette adipokine. Que l'effet observé résulte d'une diminution des niveaux d'adiponectine ou d'un état de résistance à celle-ci, les études convergent toutes vers un même consensus reconnaissant la perte d'action de l'adiponectine comme régulateur négatif de l'action de l'insuline sur son récepteur, ainsi que comme inhibiteur du transport placentaire des acides aminés [57]. Il est donc suggéré que la diminution d'activité de l'adiponectine favorise la résistance à l'insuline maternelle et le flux placentaire des acides aminés vers le fœtus en croissance. De même, il est supposé que les estrogènes, les hormones lactogènes, les glucocorticoïdes, ou encore le tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) et l'interleukine (IL-6) dont les niveaux augmentent tout au long de la grossesse (Tab II), pourraient affecter les taux d'adiponectine [48].

Enfin, une autre adipokine libérée par les adipocytes, la résistine, dont les niveaux augmentent aux deuxième et troisième trimestres de gestation, pourrait constituer un facteur supplémentaire jouant un rôle dans l'installation de la résistance à l'insuline pendant la grossesse [53].

Comme énoncé ci-dessus, l'augmentation des niveaux circulants de TNF-alpha chez les femmes enceintes est fortement soupçonnée d'être un facteur déterminant dans la mise en place de la résistance à l'insuline, notamment via son effet répressur sur l'expression de la sécrétion d'adiponectine. Plusieurs études démontrent une relation causale entre l'élévation progressive au cours de la grossesse des taux plasmatiques et adipocytaires de cytokines, telles TNF-alpha, IL-1bêta, alpha-1-proteinase inhibitor (API-1) et monocyte chemotactic protein-1(MCP-1), et l'état de résistance à l'insuline observé chez l'humain et le rat. Le TNF-alpha, dont l'origine est adipocytaire et majoritairement placentaire au cours de la grossesse, suscite un grand intérêt quand à son action sur la sensibilité tissulaire à l'insuline. Au troisième trimestre de grossesse, une corrélation négative a été établie entre les niveaux de TNF-alpha circulants et la sensibilité à l'insuline. Le TNF-alpha agirait directement en altérant la voie de signalisation insulinique dans les tissus cibles périphériques [48].

La perte de sensibilité à l'insuline induite par intervention des hormones maternelles ou les adipokines, ou d'autres facteurs inflammatoires, peut être due à divers mécanismes moléculaires conduisant à l'altération de la voie de signalisation insulinique. Les mécanismes induits reposent, majoritairement, sur une diminution de la phosphorylation en tyrosine du récepteur à l'insuline, ou de ses substrats IRS1/2, une augmentation de la phosphorylation d'IRS1 en sérine, une diminution d'expression de récepteur à l'insuline et d'IRS1 au niveau des tissus périphériques, une augmentation d'expression de la sous-unité régulatrice p85 alpha de la PI3K bloquant ainsi la voie de signalisation activée par l'insuline, une diminution d'expression de GLUT4 dans le tissu adipeux et une diminution d'expression des récepteurs peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR-gamma) dans le tissu adipeux abdominal [51]. Les femmes développant un diabète gestationnel présentent une résistance à l'insuline plus prononcée, et chacune de ces voies de signalisation apparaît altérée de manière plus accentuée chez celles-ci, en comparaison avec des femmes enceintes au profil métabolique sain [47].



**Figure 5 : Adaptation métabolique maternelle [48]**

PRL : prolactine ; PL : lactogène placentaire ; pGH : Hormone de croissance placentaire ; E<sub>2</sub> : œstradiol ; P : progestérone ; TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$  ; IL-6 : interleukine-6 ; AG : acides gras ; CC : corps cétoniques ; AA : acides aminés ; PA : prise alimentaire

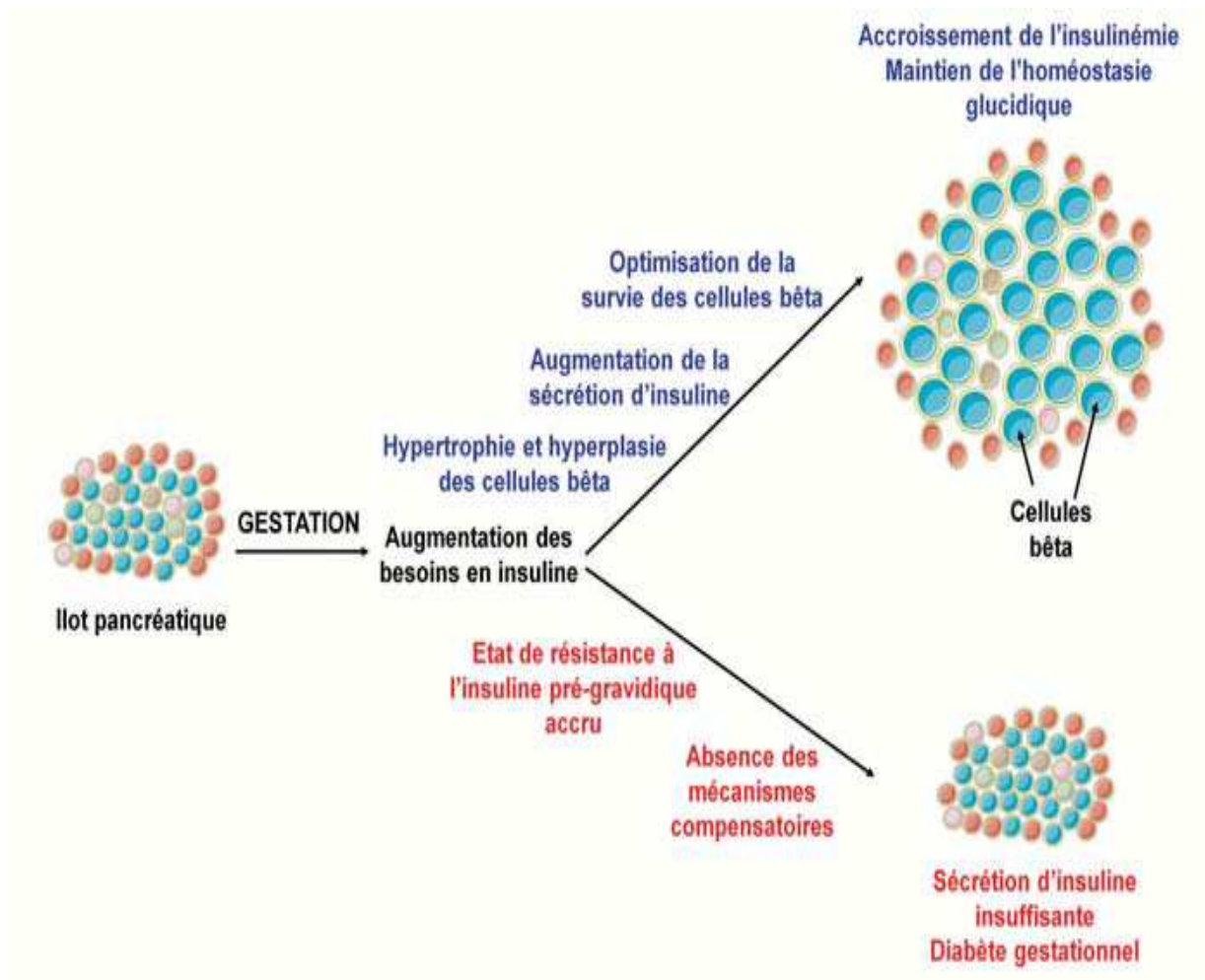
**Tableau II : Variations métaboliques au cours de la grossesse [48]**

	<b>Premier Trimestre</b>	<b>Deuxième trimestre</b>	<b>Troisième trimestre</b>
<b>Hormones et cytokines circulantes</b>			
<b>Prolactine (ng/mn)</b>	53 +/- 16	233 +/- 30	371 +/- 7
<b>Œstradiol (pmol/l)</b>	3211,2 +/- 253,2	15 546 +/- 1961,1	22680,6 +/- 1493,7
<b>Progestérone (nmol/l)</b>	55,87 +/- 2,78	134,51 +/- 7,4	224,03 +/- 10, 56
<b>Cortisol (nmol/l)</b>	385,95 +/- 25,28	789,94 +/- 38, 47	791,54 +/- 35,96
<b>Leptine (µg/l)</b>	11,46 +/- 5,59	11,83 +/- 5,41	34,91 +/- 19 ,40
<b>TNF-alpha (pg/ml)</b>	4,05 +/- 0,26	4,35 +/- 0,28	5,33 +/- 0,43
<b>Insuline à jeun (µU/ml)</b>	7,80 +/- 0,93	9,69 +/- 1,00	13,32 +/- 1,12
<b>Taux sériques des nutriments</b>			
<b>Glycémie à jeun (mg/dl)</b>	79,84 +/- 1,1	80,05 +/-1,06	80,47 +/- 1,14
<b>Triglycéridémie (mg/dl)</b>	113,71 +/- 10 ,69	163,5 +/- 11,67	211,18 +/- 12,78
<b>Stockage tissulaire des nutriments</b>			
<b>Gain protéique(g)</b>	36	165	498
<b>Gain adipeux (g)</b>	328	2064	3594

#### **4. Adaptation des cellules bêta pancréatiques à l'insulinorésistance :**

Malgré l'état de résistance à l'insuline, les femmes enceintes sont normo-glycémiques, ce qui implique la mise en place de processus compensatoires [56,57]. Le diabète gestationnel résulte de deux facteurs majeurs, dont le premier est, dans la majorité des cas, un état de résistance à l'insuline précédant la grossesse (pré-gravidique) et, le second, une incapacité des cellules bêta à accroître en nombre et à sécréter plus d'insuline [58].

Lorsque les mécanismes compensatoires ( fig. 6) sont déficients et ne permettent pas d'ajuster une sécrétion insulinaire adaptée en réponse à l'hyperglycémie réactionnelle causée par l'état d'insulino-résistance, une hyperglycémie à jeun et postprandiale, et la survenue du diabète gestationnel augmente le risque d'avoir des complications obstétricales et accroît le risque de développer une résistance à l'insuline persistante, un syndrome métabolique et , enfin, la survenue de diabète de type 2 sur le long terme pour la mère et dans la vie adulte pour le fœtus. Ainsi, le processus d'expansion de la masse des cellules bêta-pancréatiques apparaît comme vital pour préserver l'homéostasie glucidique maternelle et fœtale qui en dépend [48].

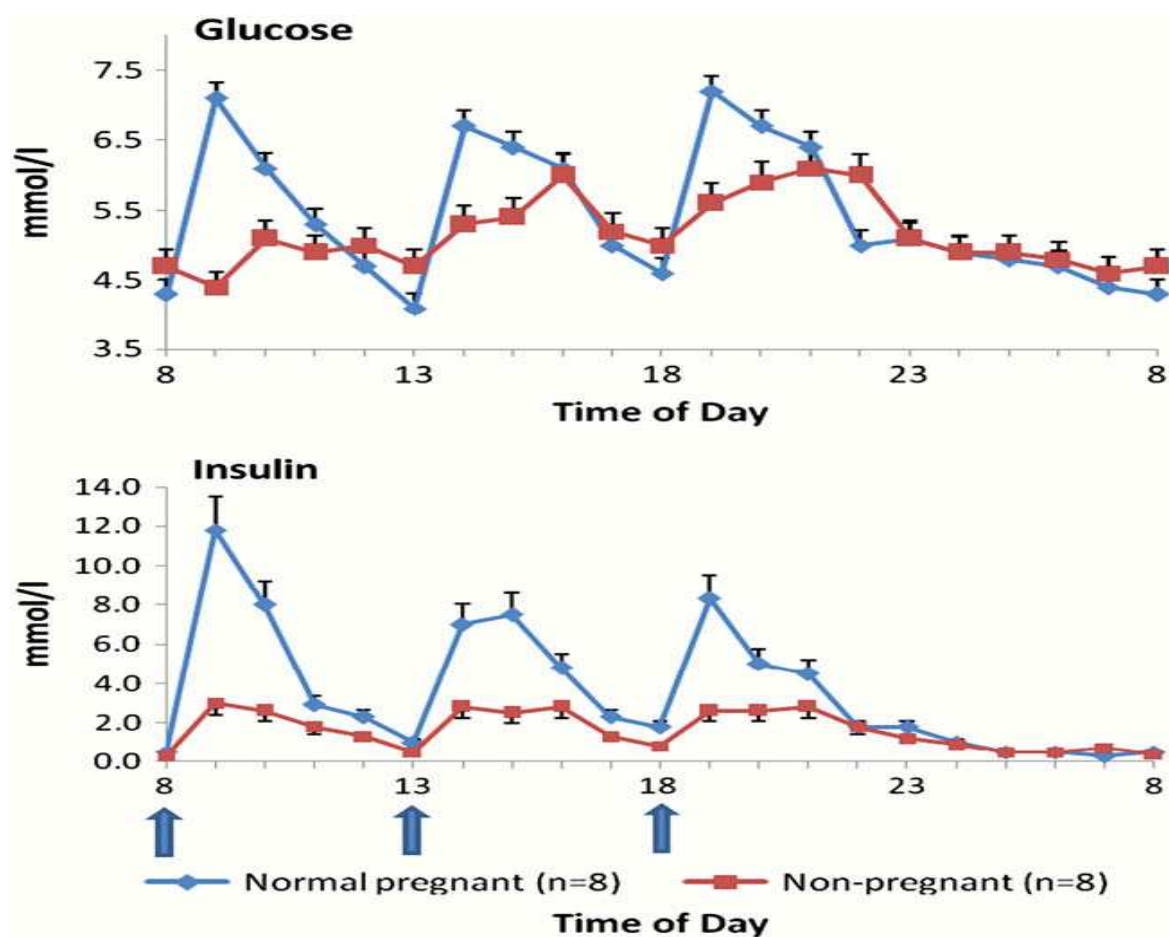


**Figure 6 : Expansion compensatoire de la masse des cellules bêta pancréatiques liée à la gestation [48]**

## **5. Glycémie à jeun :**

La glycémie à jeun est abaissée en début de grossesse, elle est entre 0.8 et 0.9 g/l. Au dernier trimestre de grossesse il y a une augmentation progressive de la glycémie postprandiale associée à une augmentation d'insuline (fig. 7) [31].

Les modifications physiologiques du métabolisme glucidique expliquent la mauvaise résistance au jeune : d'où les phénomènes hypoglycémiques et l'augmentation des corps cétoniques, maximaux en fin de grossesse, qui auraient un effet délétère sur la fonction cérébrale de l'enfant. Le tissu adipeux accumulé en début de grossesse est alors mobilisé : les acides gras, le glycérol et les corps cétoniques sont franchement élevés et fournissent à la mère l'énergie dont elle a besoin. Le glucose, lui est épargné grâce à l'insulinorésistance périphérique de la mère au profit des tissus fœtaux. Le fœtus reçoit ainsi préférentiellement le glucose qu'il est incapable de produire car il ne possède pas les enzymes nécessaires à la néoglucogenèse [3].



**Figure 7:** les variations diurnes de la glycémie et de l'insuline au dernier trimestre d'une grossesse normale. [31]

**III. MÉTABOLISME**  
**PHOSPHOCALCIQUE AU COURS**  
**DE LA GROSSESSE NORMALE**

## **1. Besoins en calcium, phosphore et magnésium :**

Avant la naissance à terme, le fœtus accumule près de 30 g de calcium et 15 g de phosphore. Les recommandations concernant l'apport calcique au cours de la grossesse varient d'un pays à l'autre et se situent entre 750 et 1200 mg/j de calcium élément [59]. Elles sont du même ordre de grandeur pour la lactation, afin de compenser les 200 à 300 mg/j sécrétés dans le lait. Les apports en phosphore ont aussi besoin d'être augmentés au cours de la grossesse. Ils sont de l'ordre de 1000 mg/j [3].

Le nouveau-né à terme contient à peu près 1g de magnésium. Pendant la grossesse, la magnésémie maternelle décroît progressivement pour atteindre les valeurs les plus basses au dernier trimestre et remonter après l'accouchement [60]. Les légumes secs, le cacao, les céréales en sont la principale source. Les besoins sont de 400 mg/j au cours de la grossesse [3].

## **2. Besoins en Vitamine D :**

Longtemps confinée à ses effets sur l'homéostasie calcique et le métabolisme osseux, et à son rôle anti-rachitique, la vitamine D est en fait une hormone stéroïdienne qui a des fonctions aussi multiples que fascinantes.

Classiquement, la vitamine D :

- augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ;
- diminue la sécrétion de parathormone ;
- contrôle la minéralisation osseuse par des effets complexes sur les ostéoclastes et les ostéoblastes dépendant de la disponibilité calcique [61].

Chez l'adulte, les taux circulants de 25-hydroxyvitamine D (25 OH-D) sont insuffisants, particulièrement en hiver dans les pays qui n'assurent pas une large supplémentation des laits et des laitages. Les femmes enceintes présentent donc un déficit en vitamine D en fin de

grossesse, surtout quand celle-ci se situe en hiver ou au début du printemps. Il existe d'ailleurs une relation entre ce mauvais statut vitaminique et la fréquence des accidents d'hypocalcémie néonatale tardive, et même précoce. La fréquence encore excessive du rachitisme carenciel, en particulier dans ses formes précoces, semble également à rattacher, au moins en partie, au mauvais statut vitaminique D initial. Les femmes les plus carencées peuvent développer, durant la grossesse, une ostéomalacie symptomatique, dont on ignore encore le rôle dans l'apparition d'une ostéoporose postménopausique [62]. Un taux insuffisant de vitamine D est réputé favoriser la survenue du diabète gestationnel et de la pré-éclampsie, et augmenter le risque de délivrance par césarienne. Dans une étude témoin, une diminution de l'ordre de 20 ng/ml observée au cours de la grossesse augmente le risque de prééclampsie d'un facteur 2,4 [63]. Dans un essai randomisé sans placebo, l'administration de 1200 UI/jour de vitamine D et de calcium entre la 20<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine réduit la pression artérielle mesurée entre la 32<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine, mais l'incidence de la toxémie demeure inchangée [61].

Il est donc indispensable d'assurer aux femmes enceintes le meilleur statut vitaminique D possible, particulièrement au cours du 3<sup>e</sup> trimestre et aussi aux patientes évitant l'exposition au soleil. Les besoins sont de l'ordre de 10 µg par jour durant toute la grossesse ou 25 µg/j au dernier trimestre. Les aliments particulièrement riches en vitamine D sont les poissons gras, les œufs et l'huile de foie de morue [64].

### **3. Régulation du métabolisme phosphocalcique au cours de la grossesse :**

La grossesse entraîne des perturbations très importantes du métabolisme phosphocalcique. Au terme de la grossesse, la femme cède en moyenne 30 g de calcium au fœtus, et cela essentiellement entre la 35<sup>ème</sup> et la 40<sup>ème</sup> semaine de gestation. Le fœtus accumule de 2 à 3 mg/j au premier trimestre et 250 mg/j au dernier trimestre de grossesse. Il faut donc que la femme adapte tout son métabolisme pour se retrouver en fin de grossesse avec les mêmes réserves calciques qu'auparavant. En effet, la grossesse ne diminue pas le capital calcique de la femme, puisqu'il a été démontré, à diverses reprises, qu'à 40 ans une multipare a la même

quantité de calcium dans son squelette qu'une nullipare, et que l'ostéoporose n'est pas plus fréquente chez les multipares que chez les nullipares [65].

Pour faire face à la demande accrue de calcium durant le troisième trimestre de la grossesse, l'organisme maternel a deux possibilités théoriques (Fig. 8) :

- Augmenter l'absorption intestinale de calcium ;
- Et/ou augmenter la résorption osseuse.

Malgré l'augmentation des besoins en calcium, l'excrétion urinaire de calcium augmente de 40-50% au cours de la grossesse. Ceci est probablement dû à l'augmentation marquée de la filtration glomérulaire et de la charge [68].

L'absorption intestinale du calcium augmente d'une façon importante durant la grossesse et double dès la 12<sup>ème</sup> semaine. L'augmentation des taux de 1-25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1-25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) en est certainement responsable (Fig. 9). Cette augmentation précoce de l'absorption permet sans doute au squelette de faire des réserves de calcium qui pourront être relarguées lors du dernier trimestre.

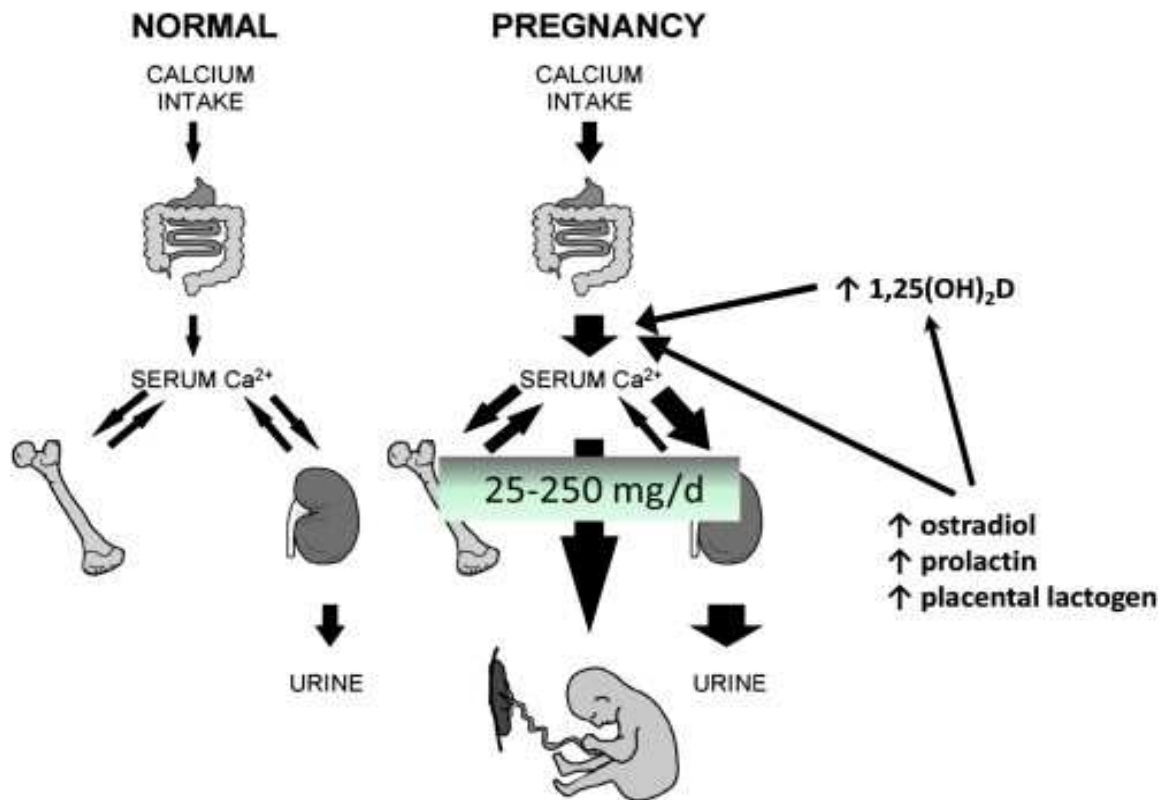
La grossesse serait donc caractérisée par une augmentation progressive de l'absorption intestinale du calcium dès le début de la grossesse et par une augmentation du turnover osseux, avec excès de résorption au 3<sup>e</sup> trimestre.

La fraction d'absorption digestive du calcium était estimée par les études isotopiques à 62-72% en fin de grossesse [66].

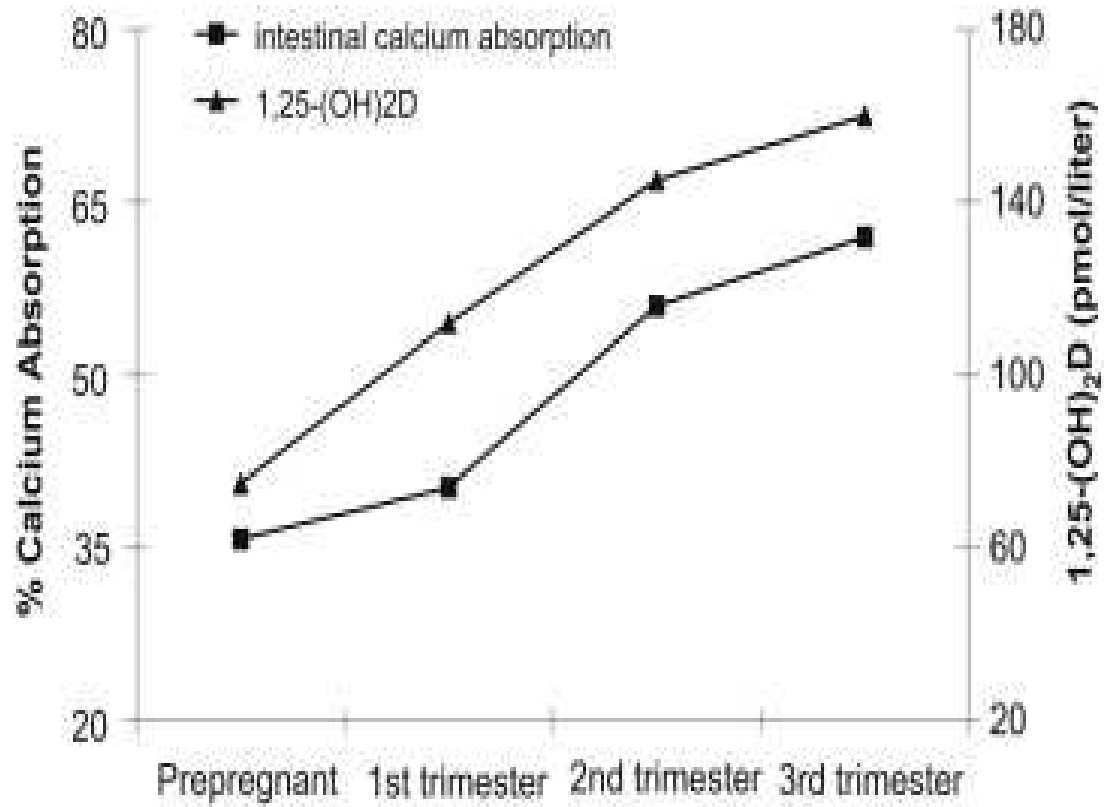
La 1,25(OH)<sub>2</sub> D, dont la fraction libre ne s'élèverait qu'en fin de grossesse, ne serait pas la seule responsable de l'augmentation de l'efficacité intestinale. Les estrogènes, la prolactine et l'hormone lactogène placentaire pourraient jouer un rôle.

L'hypermétabolisme osseux s'effectue malgré un état d'hyperestrogénie qui devrait protéger l'os.

L'hyperrésorption ferait intervenir la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ , la prolactine et la PTHrp. La calcitonine, dont l'élévation du taux n'est pas expliquée, aurait pour rôle de protéger le squelette maternel contre les facteurs qui stimulent la résorption. Cette hypothèse n'est pas admise par tous [67].



**Figure 8:** Homéostasie du calcium durant la grossesse [68].



**Figure 9 :** Absorption intestinale du calcium et concentrations sériques de 1,25(OH)<sub>2</sub> D avant et durant la grossesse [66].

#### **4. Variations des principaux minéraux durant la grossesse :**

➤ **La calcémie :**

Elle diminue durant la grossesse (fig. 10 et Tab V) d'une manière très progressive [68]. Cette diminution atteint à terme 8% du taux basal ; elle est parallèle à la diminution du taux d'albumine sérique. Le calcium ionisé, qui représente le calcium métaboliquement actif, diminue également, mais d'une façon deux fois moins importante. La baisse de la calcémie durant la grossesse est donc en grande partie liée à l'hémodilution.

➤ **La calciurie :**

Elle augmente dès le début de la grossesse et atteint son maximum vers la 32<sup>ème</sup> semaine. Elle est alors environ 50% plus élevée qu'avant la grossesse. Cette augmentation de la calciurie est essentiellement liée à l'augmentation de la filtration glomérulaire. La calciurie diminuerait durant le dernier mois de grossesse [65].

➤ **La phosphorémie :**

Elle diminue progressivement (fig. 10 et Tab V) de 10% durant les deux premiers trimestres de la grossesse puis remonte durant les derniers mois à des taux voisins des taux habituels.

➤ **La magnésémie :**

La baisse de la magnésémie durant la grossesse est très minime (fig.10 et Tab V) ; elle remonte elle aussi à des taux normaux durant les quatre dernières semaines de gestation.

**Tableau III : Valeurs sériques physiologiques chez la mère d'après l'étude longitudinale de Pitkin [67]**

Paramètres	Pendant la grossesse		
	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre
Calcium (mmol/l)	2.33+/-0.08	2.22+/-0.08	2.18+/-0.09
Ca <sup>++</sup> ( mEq/l)	2.33+/-0.07	2.25+/-0.09	2.27+/- 0.12
Phosphore (mmol/l)	1.43+/-0.22	1.34+/-0.23	1.33+/-0.30
Magnesium (mmol/l)	0.76+/-0.05	0.72+/-0.08	0.72+/-0.18
Albumine (g/l)	42.6+/-3.5	37.0+/-3.8	34.2+/-3.1

## **5. Variations des hormones du métabolisme phosphocalcique durant la grossesse :**

### **➤ La parathormone :**

Le taux de parathormone diminue durant le premier trimestre de la grossesse (Fig.10) au cours duquel la valeur moyenne de parathormone est de 50% inférieure à celle des femmes non enceintes. Il remonte progressivement par la suite mais reste durant toute la grossesse à des valeurs qui sont à la limite inférieure de la normale.

### **➤ La parathyroid hormone related protein (PTHrP):**

Cette protéine est sécrétée par de nombreuses cellules et agit en dehors de la grossesse et de la lactation d'une façon uniquement paracrine. En pathologie, elle est responsable du syndrome d'hypercalcémie humorale maligne. La grossesse et la lactation sont les deux seules circonstances physiologiques où l'on peut mesurer cette protéine dans le sang (Fig.10). La PTHrP est effectivement synthétisée en grande quantité par le placenta. Elle est aussi produite en abondance par la glande mammaire des femmes enceintes et allaitantes, ce qui explique qu'on détecte des quantités importantes dans le lait maternel. Elle est responsable des échanges de calcium entre le fœtus et la mère. Elle agit sans doute sur l'os en augmentant le remodelage dans son ensemble et la résorption en particulier [65].

Dans une étude longitudinale de dix femmes enceintes, le taux moyen de PTHrP s'élevait progressivement de  $0.8 \pm 0.2$  pmol/L au 1<sup>er</sup> trimestre, à  $2 \pm 0.2$  pmol/L à terme, mais les taux étaient indétectables chez certaines femmes à des périodes variables. [67]

### **➤ La calcitonine :**

Le taux de calcitonine est augmenté durant toute la grossesse (Fig.10). Cette élévation serait due à une augmentation des estrogènes qui seraient capables de stimuler la synthèse de calcitonine. Physiologiquement, la calcitonine est stimulée par l'hypercalcémie et par des hormones digestives. Elle agit sur l'os en freinant la résorption osseuse ; son principal rôle à l'état physiologique est d'éviter l'hypercalcémie postprandiale. Il a été suggéré que, durant la

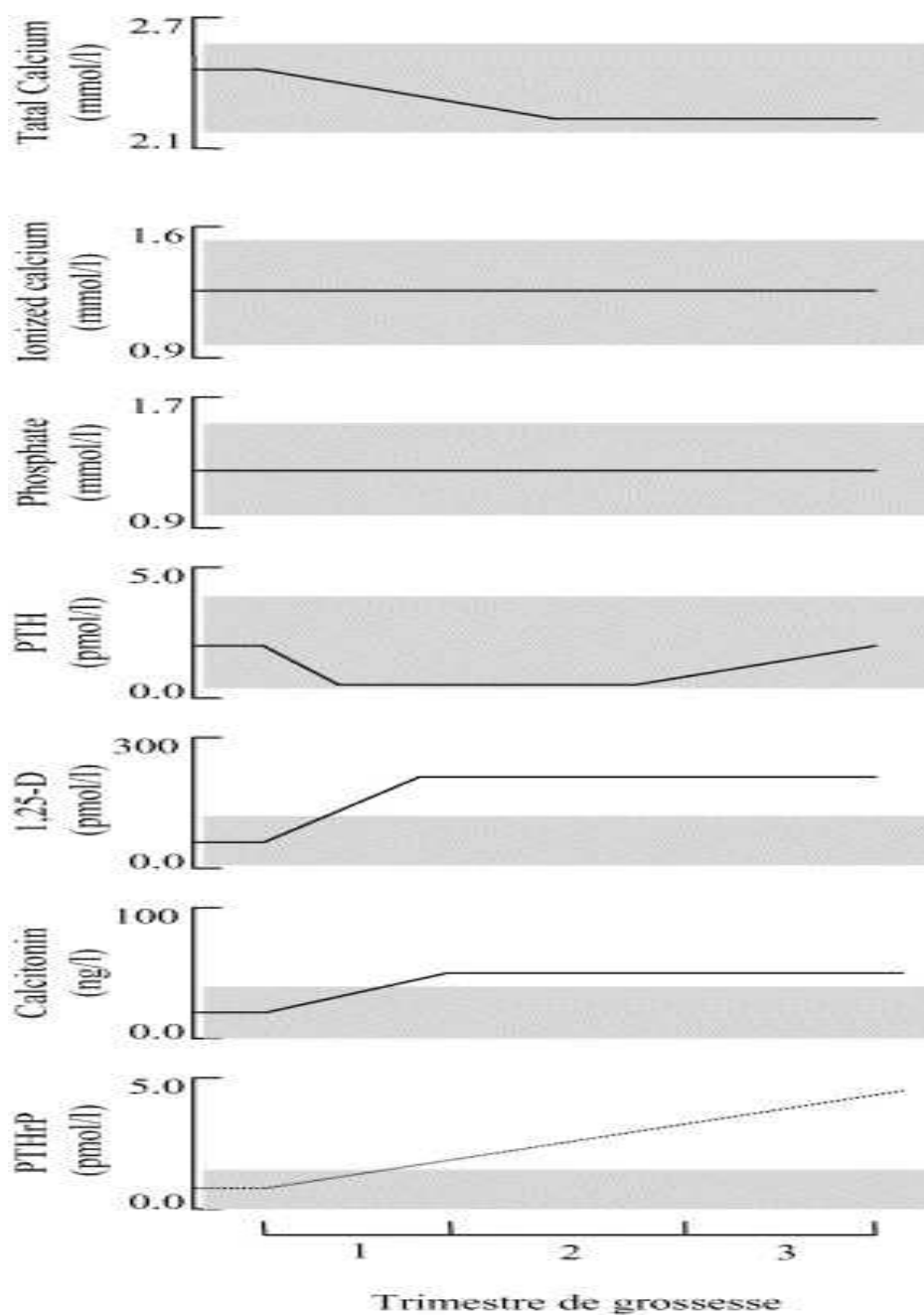
grossesse, elle protégerait le squelette d'une hyperrésorption due à l'augmentation de la parathormone [65].

➤ **La vitamine D :**

Le taux de 25(OH) D permet de connaître l'état de réplétion de l'organisme en vitamine D, car c'est le métabolite circulant dans le sang aux taux les plus élevés. Durant l'été, les taux de 25-(OH) D sont plus élevés, étant donné l'importance de la synthèse cutanée de la vitamine D. chez la femme enceinte, le taux de 25-(OH) D n'est pas abaissé l'été, il est même plutôt plus élevé qu'à l'état basal, peut être en raison de l'élévation du taux de la protéine porteuse de la vitamine D durant la grossesse (Fig.10). L'hiver, et surtout durant le dernier trimestre de la grossesse, les taux de 25-(OH) D de la femme enceinte sont plus bas qu'à l'état basal. Cette relative carence en vitamine D est sans doute due à une moins bonne exposition solaire et à un apport alimentaire insuffisant ; elle est d'autant plus fréquente qu'il s'agit de populations socialement défavorisées ou, comme cela a été montré récemment, de femmes qui sont obligées de rester alitées durant la grossesse. Le fœtus est entièrement dépendant de la mère pour ses apports en 25-(OH) D, via le passage placentaire. Une carence vitaminique D durant la grossesse va affecter le fœtus et le nouveau né. Le poids de naissance va être diminué, sa minéralisation osseuse perturbée et une hypocalcémie est possible à la naissance [69].

Physiologiquement, le métabolite de la vitamine D le plus actif sur l'absorption intestinale du calcium est la 1-25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1-25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) qui est formé dans le rein par l'action de la 1 alpha-hydroxylase. Des travaux récents ont montré que le taux de ce métabolite augmente dès les premières semaines de la grossesse, et qu'il continue à croître progressivement jusqu'au terme. La formation de la 1-25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> dans le rein est augmentée par la parathormone mais son taux est diminué durant la grossesse. Les estrogènes et la prolactine ainsi que la PTHrP peuvent également augmenter l'activité de la 1 alpha-hydroxylase rénale. Or, le taux de ces hormones est augmenté durant la grossesse. Il existe donc de nombreux facteurs permettant d'expliquer l'augmentation de la synthèse rénale de

1-25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> durant la grossesse. Par ailleurs, le placenta est également une source de 1-25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> car il contient l'enzyme [69].



**Figure 10** : Modifications du métabolisme phosphocalcique durant la grossesse [65].

## **6. Métabolisme osseux :**

Les marqueurs de résorption osseuse sont diminués au début de la grossesse et augmentent régulièrement par la suite. Les marqueurs de formation sont également bas au début de la grossesse et augmentent progressivement à la fin de celle-ci. En fin de grossesse, il existe sans doute un remodelage osseux accéléré. Comme les densitométries osseuses ne peuvent pas être pratiquées durant la grossesse, il faut se contenter de résultats comparant la densité osseuse mesurée avant la grossesse et dans les semaines suivant l'accouchement. Ils montrent un léger gain d'os cortical et une perte osseuse de l'ordre de 2 à 4% au niveau des sites trabéculaires (rachis). Cette perte osseuse transitoire récupère rapidement puisque les études longitudinales montrent un gain de masse osseuse dans les six mois qui suivent l'accouchement chez les femmes qui n'allaitent pas [65].

## **7. Taux sériques des facteurs locaux de régulation du remodelage osseux :**

Ces taux et leurs modifications au cours de la grossesse ont fait l'objet d'une littérature abondante. Dans la plupart des études, les taux d'IL-1 et de TNF qui stimulent la résorption osseuse et de façon globale le remodelage sont augmentés. Celui d'IL-6, qui augmente la différenciation ostéoclastique et de façon complexe la résorption, est augmenté. Les taux d'IGF-I et IGF-II qui stimulent la formation sont augmentés. Les taux de certaines protéines porteuses de ces IGF sont augmentés tandis que d'autres sont diminués. Il est difficile d'interpréter ces résultats car les dosages sériques sont un très mauvais reflet des concentrations et de ces facteurs dans l'os [67].

**IV. MODIFICATIONS DES  
PROTEINES ET MARQUEURS  
DE L'INFLAMMATION AU COURS  
DE LA GROSSESSE NORMALE**

## **IV.1. Electrophorèse des protéines sériques : (Tab IV)**

L'électrophorèse des protéines sériques permet de séparer les différentes protéines du sérum en cinq groupes, en fonction de leur charge.

La grossesse entraîne une baisse de la concentration en protéines sériques au cours des 3 premiers mois, puis les taux sont stables à partir du milieu de la gestation. Le taux sérique des protéines diminue ainsi globalement de 10 g/l. ces modifications vont être variable selon la sous-classe protéique [70].

### **1. Préalbumine :**

Elle subit des variations non significatives pendant la grossesse.

### **2. Albumine :**

La concentration sérique en albumine diminue rapidement au cours des 3 premiers mois puis continue à baisser lentement jusqu'au terme. Le taux moyen passe ainsi de 35 à 25 g/l. cette diminution de l'albuminémie est responsable en majeure partie de la baisse de la protidémie. L'hémodilution semble être la principale explication. La quantité totale d'albumine circulante serait ainsi inchangée et son métabolisme demeure en fait identique [70].

L'albumine est le support majeur de la pression oncotique du plasma ; de plus, elle représente un transporteur non spécifique de nombreuses substances circulantes qui voient ainsi leur capacité de transport diminuer. La pression oncotique des protéines diminue au cours de la grossesse, elle passe de 28 mmHg en début de grossesse à 22 mmHg en fin de grossesse [71].

### **3. Globulines :**

- Les alpha-1 et les alpha-2-globulines ont leurs taux sériques qui augmentent d'environ 1g/l.
- Le taux de bêta-globulines augmente également en atteignant 12 g/l à terme.

- Il existe une diminution de la concentration en gammaglobulines mais cette baisse est faible et semble ne concerner que les IgG3.
- Les protéines porteuses des hormones sont augmentées.
- L'alpha 2 macroglobulines semble augmenter d'environ 25% au dernier trimestre de la grossesse. Cette protéine a une forte action antiplasmine et parait donc susceptible de jouer un rôle dans la coagulation intravasculaire disséminée avec augmentation du risque thrombogène [72].

**Tableau IV : Principales variations à l'électrophorèse des protéines en situation inflammatoire et pendant la grossesse [72].**

	Sérum- albumine	Alpha1- globulines	Alpha2- globulines	Béta- globulines	Gamma- globulines
<b>Grossesse</b>	D	A	A	A	N
<b>Inflammation aigue</b>	N ou D	A	A	N	N ou D
<b>Inflammation subaigue</b>	N ou D	N	A	N	N
<b>Inflammation chronique</b>	N ou D	A	A	N ou A	A

A : Augmentation

D : Diminution

N : Taux normal

## **IV.2. Marqueurs de l'inflammation : (Tab V)**

### **1. Protéine C-réactive ou CRP :**

La protéine C réactive (CRP) est appelée ainsi parce qu'elle est précipitable par un polysaccharide pneumococcique de type C, en présence de calcium ionisé. C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation synthétisée principalement par le foie mais aussi par le tissu adipeux. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique à celles-ci [72].

Elle apparaît dans les six heures suivant l'inflammation aiguë. Son taux augmente et est maximal après deux jours. Il peut baisser en moins de 6 heures lorsque la source de l'inflammation a été éradiquée.

Son taux de synthèse journalier peut être multiplié par 50 en cas d'inflammation et la grossesse ne fait pas varier le taux de CRP.

Seule, l'inflammation peut augmenter la CRP qu'elle soit d'origine physique, chimique, infectieuse ou auto-immune. Le surpoids, lorsque l'index de masse corporelle est supérieur à  $30 \text{ kg/m}^2$ , peut augmenter modérément le taux de CRP via la production de cytokines (notamment d'IL-6) par le tissu graisseux.

### **2. Orosomucoïde :**

L'orosomucoïde est encore appelée  $\alpha$ 1-glycoprotéine acide parce qu'elle migre, à l'électrophorèse, dans la zone des  $\alpha$ 1-globulines. Ses rôles physiologiques sont :

- d'inhiber la transformation de la prothrombine au cours de la formation du caillot ;
- de favoriser l'adhérence des plaquettes aux collagènes ;
- de modérer la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

L'orosomucoïde joue un rôle de protéine de transport (héparine et hormones stéroïdiennes) et inhiberait l'activité de la cathepsine C. La demi-vie de cette protéine est de trois jours. Son taux (0,5 à 1,2 g/l) n'augmente que de deux à trois fois lors d'une inflammation aiguë, subaiguë ou chronique mais on peut observer une diminution discrète lors d'une imprégnation estrogénique [72].

### **3. Alpha1-antitrypsine :**

L'alpha 1 antitrypsine est une glycoprotéine encore appelée alpha1 antiprotéase ou alpha1 antiprotéinase inhibiteur. Elle constitue 80% des alpha1 globulines du protéinogramme, à côté de l'orosomucoïde. C'est un inhibiteur puissant et irréversible des enzymes protéolytiques (élastase leucocytaire, chymotrypsine, cathepsine G, trypsine, plasmine et thrombine). Cette action protège les tissus de l'action destructrice des protéases leucocytaires et bactériennes.

Le taux de l'alpha1 antitrypsine (2 à 4 g/l) est augmenté physiologiquement et multiplié par deux au cours de la grossesse [72].

### **4. Céruléoplasmine :**

La céruléoplasmine est une alpha 2-globuline de couleur bleu foncé car elle transporte six atomes de cuivre : elle contient 80% de cuivre plasmatique. Ses rôles physiologiques sont multiples et outre le transport du cuivre et la synthèse du collagène, elle peut oxyder le fer ferreux en fer ferrique.

Le taux de céruléoplasmine (0.2 à 0.6 g/l) est diminué dans les dénutritions sévères, les néphropathies, les hépatites et la maladie de Wilson. On observe une augmentation dans les infections aiguës ou chroniques, les syndromes inflammatoires associés à des affections rhumatismales ou dermatologiques, au cours de la grossesse et lors de la prise d'œstrogènes [72].

**Tableau V : Variations des principales protéines de l'inflammation en situation inflammatoire et influence de la grossesse [72].**

	VALEUR DE RÉFÉRENCE	INFLAMMATION	GROSSESSE
CRP	Inférieur à 6 mg/l	A de 50 fois	N
ALPHA1-ANTITRYPSINE	2 à 4 g/l	A de 2 à 3 fois	A de 2 fois
OROSOMUCOIDE	0.5 à 1.2 g/l	A de 2 à 3 fois	N

A : Taux augmenté

N : Taux normal

**V. PHYSIOLOGIE RENALE  
DE LA GROSSESSE NORMALE  
ET SES CONSEQUENCES SUR  
L'ÉVALUATION NEPHROLOGIQUE**

## **1. Modifications anatomiques :**

Proportionnellement à l'augmentation de la perfusion rénale, le volume des reins augmente d'environ 1 cm sur le plus grand axe.

Il apparaît, surtout à droite, une augmentation du volume des calices, des bassinets et des uretères dont le péristaltisme diminue.

On observe aussi une chute de la pression urétrale qui s'aggrave avec l'âge de la grossesse, expliquant qu'une femme sur trois présente une incontinence urinaire au neuvième mois. Enfin, il existe une stase urinaire pouvant favoriser les infections urinaires hautes, justifiant la recherche de bactériurie [73].

## **2. Modifications des volumes liquidiens :**

Lors de la grossesse, il existe une rétention de 3 à 4 mmol de sodium par jour, soit un total de 950 mmol. L'excrétion d'une charge aigüe de sodium se fait normalement chez la femme gravidique. Sous l'effet d'une stimulation du système rénine angiotensine et de l'hormone antidiurétique, il existe une rétention totale de 7 litres d'eau sur les 9 mois. L'hémodilution induit une augmentation de 30% à 50% du volume plasmatique et du secteur extracellulaire, avec des œdèmes modérés sans caractère pathologique. Il faut rappeler que les œdèmes n'entrent plus dans la définition clinique de la prééclampsie. Finalement, tout concourt à ce que la pression artérielle diminue dès les premières semaines de la gestation jusque 105/60 mmHg en moyenne [74].

Les hormones impliquées dans ce processus sont [74] :

### **➤ Progestérone :**

La progestérone favorise la natriurèse par deux mécanismes au moins :

- elle antagonise l'action des minéralocorticoïdes
- elle augmente l'élimination proximale du sodium par le tube rénal.

➤ **Prostaglandines :**

La prostaglandine E2 et la prostacycline sont natriurétiques. Mais leur rôle semble peu important.

➤ **Hormone antidiurétique :**

Elle faciliterait la natriurèse à mi grossesse, mais son importance est mal documentée.

➤ **Peptide atrial natriurétique :**

Il entraîne une vasodilatation, une natriurèse et une inhibition du système rénine angiotensine. Sa concentration n'est pas modifiée au cours de la grossesse.

➤ **Système rénine angiotensine (SRA) aldostérone :**

Tous les composants du SRA et l'aldostérone sont augmentés dans la grossesse normale.

Rénine et prorénine : la production de rénine et de son substrat est grandement accrue dans la grossesse normale. La rénine provient essentiellement du rein maternel, mais aussi d'organes extraréniaux, notamment du placenta et de l'utérus, et peut être du foie. Dans la grossesse normale, la prorénine s'accroît tôt, cet accroissement est probablement en partie responsable de l'augmentation du taux de rénine circulante. Les ovaires, en début de grossesse, puis l'utérus et le rein fœtal sécrètent de grandes quantités de prorénine (dix fois plus qu'en dehors de la grossesse). Le rôle de cette prorénine dans la grossesse normale est une vasodilatation avec comme conséquence une augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, un abaissement de la pression sanguine artérielle.

➤ **Angiotensine II :**

L'angiotensine II plasmatique est accrue dans la grossesse normale. Ceci est dû à l'augmentation de la rénine, et non à une variation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

➤ **Aldostérone :**

L'aldostérone plasmatique est accrue dans la grossesse normale, et cet accroissement est indépendant de celui de la rénine. L'aldostérone est élevée dès le premier trimestre, alors que la concentration en rénine plasmatique a à peine augmentée. L'aldostérone et la rénine augmentent ensuite, mais leurs modifications ne sont pas strictement parallèles.

➤ **Œstrogènes :**

Ils sont un facteur de rétention sodée, à la fois par action rénale directe, et en accroissant la production hépatique de rénine. De plus, les œstrogènes peuvent être responsables d'une augmentation de la substance mucopolysaccharidique de la peau et des tissus sous cutanés, cette modification favorise les rétentions liquidiennes.

**3. Modifications de la fonction rénale :**

Sous l'effet d'une synthèse de monoxyde d'azote, une vasodilatation artérielle systémique apparaît très précocement au cours de la grossesse [75]. Il en résulte une augmentation du débit cardiaque maternel de 30% à 50% au cours du premier trimestre et de la fréquence cardiaque de 20% à 30%.

Le flux plasmatique rénal augmente de 50% à 85% entre la conception et le milieu de la grossesse, puis il diminue de 13% à 22%, en restant supérieur à celui de la femme non gravidique. Dès la fin du premier mois de grossesse, le débit de filtration glomérulaire augmente de 25%. Cette augmentation atteint 50% vers les quatrième et cinquième mois, et persiste jusqu'au huitième mois de grossesse, période à partir de laquelle un retour à la normale s'amorce progressivement pour revenir aux valeurs prégravidiques dans les trois mois suivant l'accouchement [76].

#### **4. Taux de créatininémie :**

L'augmentation de la filtration glomérulaire se traduit par une diminution de la créatininémie, qui passe d'une valeur moyenne de 75  $\mu\text{mol/l}$  avant la grossesse à 50-60  $\mu\text{mol/l}$  au cours des deuxième et troisième trimestres, [77]. Ainsi, une concentration de la créatinine plasmatique de 75  $\mu\text{mol/l}$ , qui serait normale en dehors de la grossesse, peut traduire une insuffisance rénale débutante chez une femme enceinte.

#### **5. Taux d'urémie :**

Le taux d'urée plasmatique diminue dans des proportions encore plus importantes que la créatininémie, du fait d'une dilution et d'une augmentation de la synthèse protéique avec augmentation de la clairance de l'urée [77].

#### **6. Taux d'uricémie :**

En dehors de la grossesse, l'acide urique est filtré en grande quantité, avec une réabsorption à plus de 90% dans le tube proximal [79]. Compte tenu de l'hémodynamique rénale pendant la grossesse, la fraction filtrée augmente significativement; la quantité tubulaire réabsorbée est insuffisante pour compenser ce niveau de filtration. C'est pourquoi l'uricémie augmente et l'uricémie diminue de 25% ; les valeurs normales se situent autour de 190  $\mu\text{mol/l}$  (32 mg/l) en début de grossesse et de 260  $\mu\text{mol/l}$  (43 mg/l) en fin de grossesse. Dans le cours évolutif d'une grossesse, le taux d'uricémie qui franchit le seuil de 350  $\mu\text{mol/l}$  (60 mg/l) est un témoin précoce d'altérations de la vascularisation rénale [77].

#### **7. Taux de protéinurie :**

Concernant la protéinurie, le ratio protéinurie/créatininurie mesuré sur un échantillon d'urine prélevé préférentiellement le matin est recommandé en l'absence de grossesse, compte tenu de sa précision, de sa reproductibilité et de sa faisabilité. En cas de grossesse, où il existe physiologiquement une albuminurie, il y a deux indications de recherche d'une protéinurie : en cas de maladie rénale chronique avec protéinurie, le suivi de la protéinurie est recommandé

par le biais du ratio ; en cas de suspicion de prééclampsie, on recherche une protéinurie supérieure à 300 mg/24h [78,79]. L'utilisation de la bandelette urinaire comporte un risque élevé de faux positifs et de faux négatifs. L'utilisation du ratio est possible ; mais en cas de valeur douteuse (250 à 400 mg/g), une mesure sur les urines des 24h est indispensable [80,81]

## **8. Taux de glycosurie :**

Au cours de la grossesse, Il existe une glycosurie fréquente et intermittente. Elle est due à l'augmentation de la filtration glomérulaire.

La réabsorption des sucres réducteurs est modifiée et leur excrétion est également augmentée au cours de la grossesse. Elle peut donner une fausse positivité du dépistage de la glycosurie par bandelettes

Chez la plupart des femmes enceintes non diabétiques, il existe une glycosurie supérieure à 10 mg/j. Chez 30%, elle est supérieure à 1 g/j. L'existence d'un diabète doit être éliminée. Cette glycosurie normo glycémique traduit un diabète rénal transitoire [74].

**Tableau VI : Tableau récapitulatif des modifications physiologiques rénales induites par la grossesse [73] :**

Fonction glomérulaire	Augmente de 40 à 50%
Débit sanguin rénal	Augmente de 40 à 50%
Créatininémie	Diminue de 75 $\mu\text{mol/l}$ à 50-60 $\mu\text{mol/l}$
Pression artérielle	Diastolique : diminue de 5 à 10 mmHg
Secteur extracellulaire et volume plasmatique	Augmente de 40 à 50% (albuminémie : de 30 à 35 g/l, hémoglobine : de 11 à 12 g/dl)
Protéinurie physiologique	Augmente jusqu'à 300 mg/24H



VI. MODIFICATIONS DE  
LA FONCTION HEPATIQUE  
AU COURS DE LA GROSSESSE  
NORMALE

## **VI.1. Tests hépatiques modifiés : [83, 84]**

La grossesse entraîne des modifications de certains tests hépatiques (tableau VII).

### **1. Phosphatases alcalines :**

L'activité sérique des phosphatases alcalines s'élève au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, principalement du fait du passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme d'origine placentaire, mais également du fait d'une hyper production de l'isoenzyme osseuse [82].

### **2. Gamma-glutamyl transpeptidase :**

L'activité sérique de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) diminue modérément en fin de grossesse.

### **3. Bilirubinémie :**

La bilirubinémie diminue modérément dès le premier trimestre de grossesse.

### **4. 5' nucléotidase**

L'activité sérique de la 5' nucléotidase est normale ou modérément augmentée.

## **VI.2. Tests hépatiques non modifiés [82]:**

En revanche, d'autres tests hépatiques sont peu ou pas modifiés par la grossesse. L'activité sérique des aminotransférases (ou transaminases), en particulier de l'alanine aminotransférase (ALAT), reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. Une élévation de cette activité chez une femme enceinte doit donc être considérée comme pathologique. Le taux de prothrombine (TP) qui est utilisé en routine pour évaluer le pronostic des hépatopathies n'est pas diminué au cours de la grossesse normale. Des anomalies modérées du métabolisme des acides biliaires ont également été décrites. Cependant, la concentration sérique des acides biliaires totaux, mesurée à jeun, n'est pas modifiée de manière significative durant la grossesse [82].

**Tableau VII : Modifications physiologiques des tests hépatiques au cours de la grossesse. [85]**

<b>Tests hépatiques</b>	<b>Modifications observées</b>	<b>Période de modification (trimestre)</b>
<b>Transaminases (ALAT, ASAT)</b>	N	–
<b>Taux de prothrombine (TP)</b>	N ou A	–
<b>Acides biliaires sériques totaux</b>	N	–
<b>Bilirubine</b>	D	1, 2 et 3
<b>Gamma-glutamyl transférase</b>	Modérément D	3
<b>Phosphatases alcalines</b>	A	2 et 3
<b>5'-nucléotidase</b>	Modérément A	3

A : Taux augmenté

D : Taux diminué

N : Taux normal

VII. MODIFICATION DU  
SYSTÈME ENDOCRINIEN AU  
COURS DE LA GROSSESSE  
NORMALE

## **VII.1. L'hypophyse**

### **1. Modifications anatomiques :**

Le poids de l'hypophyse double et sa vascularisation augmente de manière très importante au cours de la grossesse, ce qui traduit un hyperfonctionnement important. Cette augmentation est pratiquement due à l'hyperplasie des cellules lactotropes, due à la stimulation oestrogénique.

L'hypophyse passe de 0,4 à 0,8 g en fin de grossesse. Après l'arrêt de la lactation, l'hypophyse reprend à peu près sa taille [74].

### **2. Modifications fonctionnelles :**

Le taux de prolactine croît régulièrement jusqu'à 300 ng/l en fin de grossesse. En revanche, le taux de gonadotrophines: follicle stimulating hormone (FSH) et hormone lutéinisante (LH) diminue alors que les œstrogènes et la progestérone augmentent.

Le placenta sécrète de façon non pulsatile une hormone de croissance placentaire (PGH) détectable dès 16-17 SA (semaines d'aménorrhée) dans la circulation maternelle. La PGH entraîne une augmentation des taux d'IGF1 (insulin-like growth factor) maternels avec inhibition des cellules somatotropes hypophysaires. La contribution de la GH maternelle devient dès lors insignifiante. L'axe corticotrope est aussi modifié avec une augmentation très importante du taux de CRH d'origine placentaire. Le placenta synthétise aussi le précurseur de l'ACTH (adrenocorticotrophic hormone) : la propiomélanocortine (POMC) [86].

L'hCG possède une affinité pour le récepteur à la thyroestimuline hypophysaire (TSH). L'augmentation de l'hCG en début de grossesse avec un pic à 12 SA entraîne ainsi une baisse en miroir de la TSH plasmatique maternelle, les normes de TSH sont ainsi modifiées (à la baisse), tout du moins au premier trimestre. Dans ce contexte, la thyroxine (T<sub>4</sub>) peut s'élever sensiblement au premier trimestre de la grossesse [87,88].

L'ocytocine augmente en cours de grossesse, pour atteindre 165 µg/ml. Son rôle dans le déclenchement physiologique du travail est discuté, sa sécrétion pendant le travail est périodique et brève, la fréquence des pics augmente au fur et à mesure que le travail avance. L'ocytocine aurait un rôle régulateur, mais non inducteur dans le déclenchement du travail [86]. Le taux de vasopressine est quant à lui stable [90].

## **VII.2. Les glandes surrénales :**

L'activité du cortex surrénal est augmentée au cours de la grossesse. Le cortisol plasmatique double dès le début de la grossesse, essentiellement par augmentation de sa protéine de transport, la CBG (corticostéroïde-binding globulin). Cette augmentation est attribuée aux œstrogènes et explique facilement une partie au moins de l'élévation du cortisol sanguin total. Une augmentation du cortisol libre est cependant aussi observée durant la grossesse. Ceci est objectivé par l'augmentation de la cortisolurie sur 24 heures et du cortisol salivaire. Le rythme nyctéméral du cortisol est cependant conservé. Le cortisol libre urinaire des 24 heures s'élève significativement en fin de grossesse.

Les sécrétions d'aldostérone, de désoxycorticostérone et de rénine sont augmentées par le développement d'un hyperaldostéronisme secondaire [86].

## **VII.3. Fonction thyroïdienne pendant la grossesse normale :**

### **1. Hormones thyroïdiennes et développement cérébral du fœtus :**

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle primordial dans le développement cérébral, à la fois au niveau tissulaire (action sur la prolifération, la migration et l'organisation neuronale) mais aussi sur l'acquisition de l'intelligence et les capacités d'apprentissage [90]. Cette action s'étend de la période intra-utérine à la vie postnatale [91].

Une étude a montré de manière rétrospective qu'une élévation même modérée de la TSH en moyenne vers 16 semaines de grossesse, pouvait conduire à une diminution de 7 points du quotient de développement, évalué vers l'âge de 6-9 ans. Des troubles de l'attention ont été

également rapportés à cet âge, en relation avec une hypothyroxinémie maternelle pendant la grossesse [92, 93, 101].

## **2. Fonction thyroïdienne chez le fœtus:**

La thyroïde du fœtus est formée et commence à fonctionner entre la dixième et la douzième semaine de gestation pour être parfaitement fonctionnelle à la 18<sup>ème</sup> semaine (en gros le milieu de la grossesse) (Tab VIII). D'où un travail accru de la thyroïde maternelle (avec besoin accru en iode) qui doit fournir des hormones pour la mère et pour le fœtus pendant la toute première moitié de la grossesse, ce qui explique l'augmentation de volume de la thyroïde maternelle. Une thyroïde foetale fonctionnelle n'est cependant pas synonyme de maturité complète; en particulier, il existe une immaturité de l'axe hypophyso-thyroidien.

Ensuite la thyroïde foetale va progressivement synthétiser de la T4 et de la triiodothyronine (T3), mais 50% de la T4 foetale provient encore de la thyroïde maternelle en fin de grossesse.

L'iode contenu dans le régime alimentaire de la mère traverse facilement le placenta et est utilisé par la glande thyroïde du fœtus pour produire les hormones thyroïdiennes. Une carence en iode peut donc causer une hypothyroïdie chez le nouveau né [91, 101].

**Tableau VIII : Maturation des paramètres de la fonction thyroïdienne chez le fœtus humain [92].**

Age de développement (semaines)	T4 (pmol/ml)	T4 libre (pmol/ml)	T3 (pmol/ml)	T3 libre (pmol/ml)
12-20	5-70	0-7	0.02-0.5	0.7-9
21-30	15-125	2-16	0.05-1.2	1.5-10
31-40	40-200	7-29	0.12-2	3-14

### 3. Régulation de la fonction thyroïdienne maternelle:

La glande thyroïde à une activité physiologiquement augmentée durant la grossesse, et la sémiologie clinique peut montrer chez certaines femmes une tendance à la tachycardie, des palpitations, une transpiration excessive et une intolérance à la chaleur : signe accompagnant la grossesse ou l'hyperthyroïdie ? C'est l'exploration biologique qui permettra le plus souvent de poser le diagnostic [102].

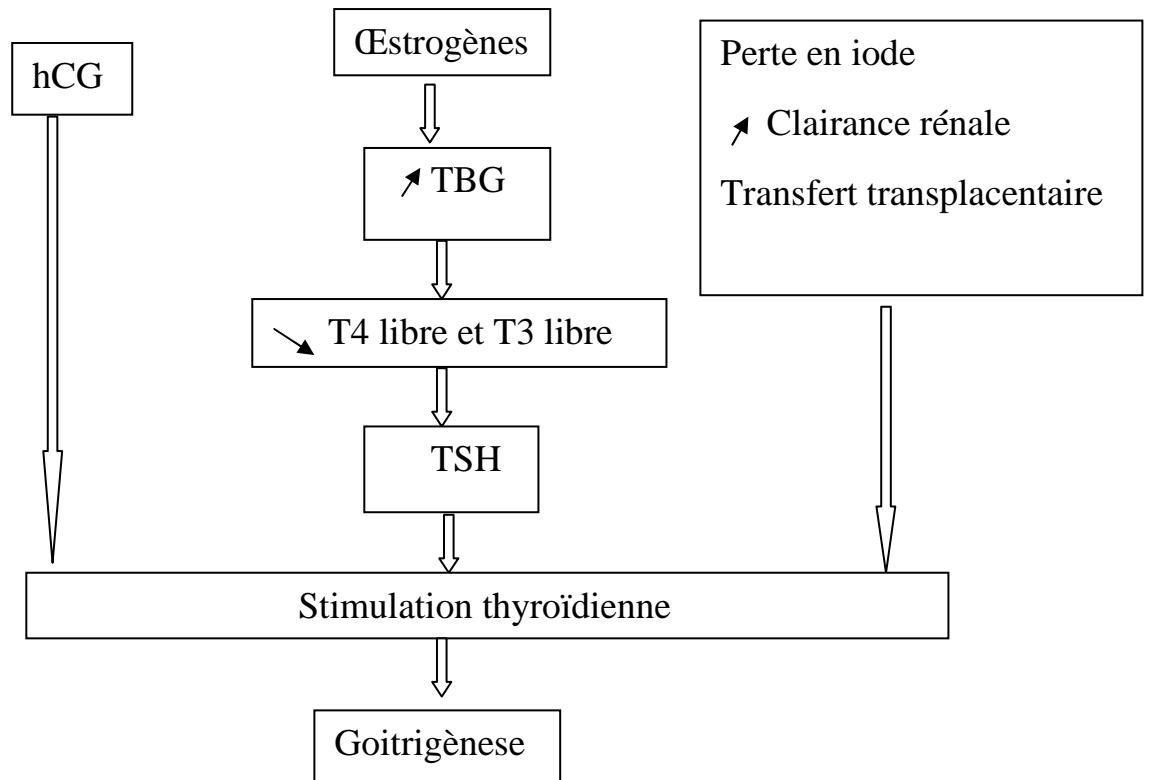
Les métabolismes sont accélérés durant la grossesse mais l'hyperthyroïdie n'est présente que dans un seul cas sur 1000 grossesses. Chez une femme sur cinq, la glande thyroïde, même normale, peut augmenter de volume durant la grossesse mais la présence d'une augmentation, même modeste, de la glande peut révéler l'existence d'un problème thyroïdien sous-jacent qui doit être examiné [94].

Chez les femmes enceintes, la clairance rénale de l'iode augmente en raison d'une augmentation de la filtration glomérulaire ; il existe un passage de l'iodure de la circulation maternelle à l'unité foeto-placentaire, d'où une diminution du pool iodé. L'organisation mondiale de la santé recommande d'augmenter les apports en iode: de 100 à 150 µg/j habituellement à au moins 200 µg/j pendant la grossesse [95].

Les taux d'hCG et d'oestrogènes qui augmentent au cours de la grossesse jouent un rôle primordial dans la stimulation de la glande thyroïde (Fig. 12) :

- L'hCG augmente jusqu'à la 10<sup>ème</sup> SA, puis diminue jusqu'à la 20<sup>ème</sup> SA et reste stable. L'hCG ayant un effet TSH-like, plus elle augmente au cours du premier trimestre, plus la TSH diminue, ce qui stimule la thyroïde.
- La concentration de la TBG est multipliée par deux ou trois à la fin du deuxième mois de gestation, à cause du niveau élevé d'estrogènes et d'une plus grande sialylation de cette protéine de transport ce qui diminue son catabolisme hépatique [96].

- L'équilibre hormones libres /hormones liées est légèrement déplacé de sorte qu'on note une légère diminution de T3 libre et de T4 libre et une stimulation de l'axe hypophysothyroïdien [97].



**Figure 11** : Effet des modifications physiologiques sur la thyroïde au cours de la grossesse [86].

#### **4. Profil de la TSH et des hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse :**

La détermination du taux d'hormones thyroïdiennes  $T_3$ ,  $T_4$  et de la TSH est indispensable dans la prise en charge de toute pathologie de cette glande [98].

Si les valeurs hormonales thyroïdiennes sont bien établies pour la population générale et certaines pathologies, elles le sont peu pour la femme enceinte. Or des études montrent que la grossesse s'accompagne de changements physiologiques touchant la glande thyroïde, avec des risques chez l'enfant ou la décompensation d'une pathologie préexistante à la grossesse [98].

- **Premier trimestre :**

TSH : valeurs de référence moins 30% (10000UI d'hCG diminuent de 0.1mUI/L la TSH) (fig. 13, Tab IX)

Les concentrations sériques de  $T_4$  et  $T_3$  totales augmentent au cours de la première moitié de la gestation et jusqu'au terme (à cause de l'augmentation du taux de la TGB) [98] (fig. 14 et fig. 15)

Concernant les hormones thyroïdiennes libres certaines auteurs ont bien rapporté une diminution de leurs taux au cours de la grossesse tandis que d'autres n'ont rapporté aucun changement voir même une augmentation [97].

- **Deuxième et troisième trimestres :**

Normalisation de la TSH, sauf si carence iodée ou pathologie auto-immune ;

$T_4$  libre et  $T_3$  libre : valeurs de référence moins 10 à 20 % [100]

D'après Ball. R et al. [99], les femmes enceintes, ont de plus faibles concentrations d'hormones thyroïdiennes libres à terme que les femmes non enceintes.

**Tableau IX : Valeurs usuelles de la TSH au cours de la grossesse [99]**

Trimestre	TSH (mUI/L)	Médiane
1 <sup>er</sup>	0.03 à 2.3	0.8
2 <sup>ème</sup>	0.03 à 3.1	1.1
3 <sup>ème</sup>	0.13 à 3.5	1.3

0

....

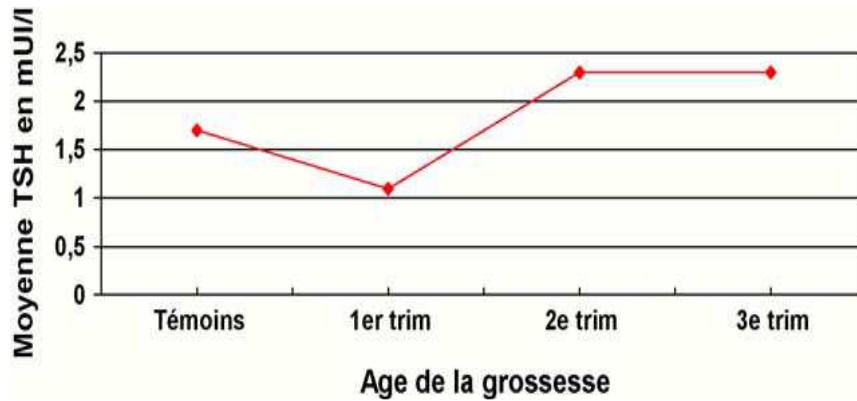
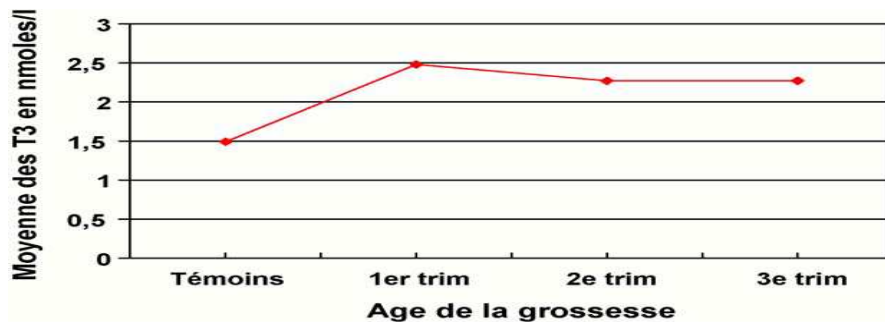
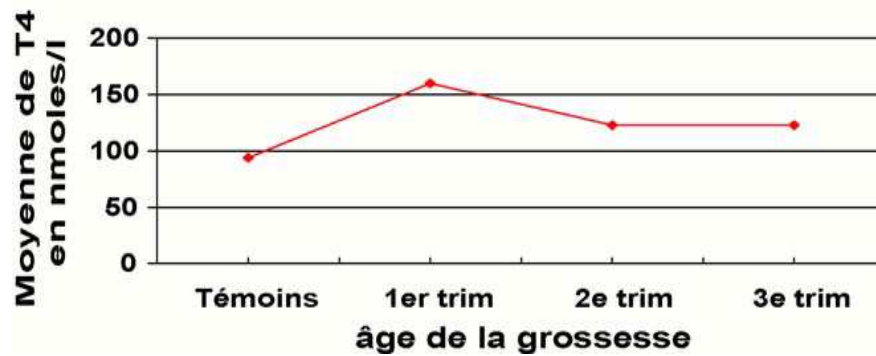


Figure 12 : Evolution des taux de TSH en fonction de l'âge de la grossesse [98]



**Figure 13** : Evolution des taux de T3 en fonction de l'âge de la grossesse [98]



**Figure 14**: Evolution des taux de T4 en fonction de l'âge de la grossesse [98]

**VIII. STATUT MARTIAL  
AU COURS DE LA GROSSESSE  
NORMALE**



## **1. Rôle physiologique du fer :**

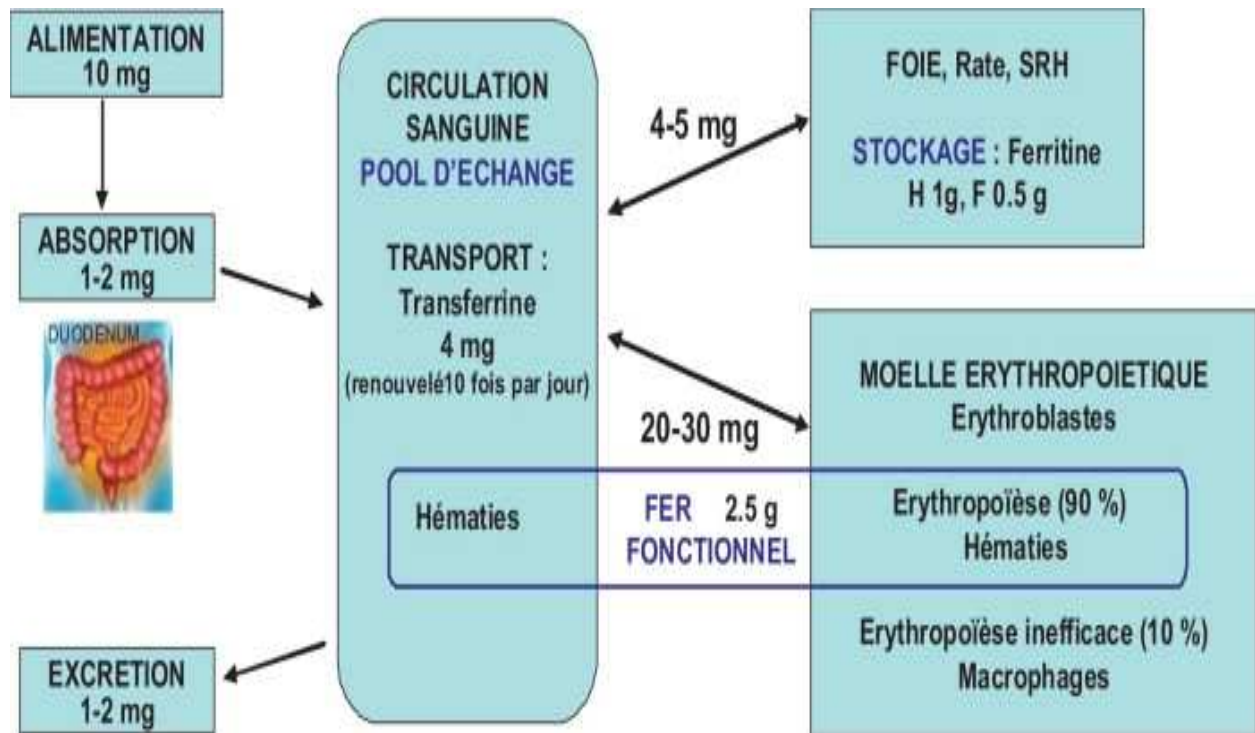
Le fer est présent dans l'organisme en faible quantité, soit environ 0.005% de poids corporel. Il joue un rôle fondamental dans nombreuses fonctions biologiques vitales en participant à travers l'hémoglobine dans les échanges gazeux du milieu intérieur avec le milieu extérieur. Il est aussi impliqué dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction génératrices de l'énergie de l'organisme. Cependant, le fer en excès est toxique. A l'état libre, il réagit avec l'eau oxygénée en induisant la formation des radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires et l'ADN [101].

## **2. Répartition du fer dans l'organisme : (Fig. 15)**

Au total la quantité de fer de l'organisme est d'environ 3.8 g chez l'homme adulte en bonne santé. Chez la femme, cette quantité est beaucoup plus ou moins inférieure en raison de pertes obligatoires accentuées par les pertes menstruelles et serait évaluée à 2.3 g pour une femme de 55 Kg [102].

Le fer de l'organisme est continuellement recyclé entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle osseuse) et de stockage (foie) ainsi qu'entre les différents compartiments intracellulaire [103]. Une alimentation équilibrée apporte 10 à 15 mg de fer dont 10 à 15% seront absorbés dans les conditions physiologiques. L'absorption intestinale du fer est assurée par les entérocytes matures situés au sommet des villosités duodénales. Elle fait intervenir un grand nombre de protéines incluant des réductases, des oxydases (hephaestine), l'hepcidine et des transporteurs membranaires (DMT1, ferroportine). Après absorption, le fer passe dans le plasma qui représente un pool d'échange qui ne correspond qu'à une très faible proportion du fer de l'organisme (4mg) et est très variable, puisque renouvelé plus de dix fois par jour. La majorité des cellules, dont les érythroblastes médullaires, acquiert le fer, à partir du fer circulant lié à la transferrine, par interaction avec un récepteur membranaire spécifique de la transferrine. Le fer utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine correspond au pool métabolique qui représente la majorité du fer de l'organisme (2.5g) et les échanges les plus importants avec le pool circulant. Une partie du fer circulant est échangée avec le pool de réserve où le

fer est stocké par la ferritine. Le pool de réserve représente 1g de fer chez l'homme et seulement 0.5 g chez la femme, expliquant la sensibilité de cette dernière à la carence. [104]



**Figure 15 : Répartition du fer dans l'organisme [104]**

### **3. Besoins en Fer :**

Le contenu en fer du fœtus de 20 semaines est inférieur à 30 mg, mais atteint 270 mg chez le nouveau-né à terme. Ainsi la vitesse de déposition du fer devrait être dix fois plus élevée (2m g/j) pendant la seconde que pendant la première moitié de la grossesse pour faire face aux besoins fœtaux. Cependant, ces besoins ne représentent qu'une fraction (30%) de la quantité de fer nécessaire pendant la grossesse. On estime que le placenta en contient de 30 mg à 175 mg, que l'augmentation de la masse globulaire maternelle nécessite 200 mg à 600 mg et que les pertes sanguines maternelles au moment de la naissance représentent 100 mg à 250 mg, aboutissant ainsi à un besoin total de 1000 mg [1]. Toutefois, si l'on considère que la réduction de la masse globulaire après la naissance recycle du fer vers les réserves maternelles, le besoins total se réduit à 850 mg, pour l'essentiel au cours des deuxième et troisième trimestres. En supposant que les réserves maternelles soient constantes, l'absorption du fer devrait donc augmenter de 0.8 mg/j pendant les premières semaines à 10-12 mg/j pendant les dernières semaines de gestation. Dans l'alimentation de type occidental, la viande, le poisson, les céréales et les fruits en représentent les principales sources. Si le fer héminique (40% du fer contenu dans les tissus animaux) est relativement bien absorbé (25%), l'absorption du fer d'origine végétale ne dépasse pas 5%. Le coefficient d'absorption moyen pour un régime varié est donc de 10% à 15%. Compte tenu des apports alimentaires, qui ne représentent que 10 à 15 mg/j, on pourrait considérer que l'ensemble des femmes enceintes est exposé au risque de carence martiale puisque les apports nécessaires sont de 30 mg au 3<sup>e</sup> trimestre [1].

### **4. Adaptation du métabolisme du fer au cours de la grossesse :**

Au cours de la grossesse, le métabolisme maternel du fer s'adapte aux besoins du fœtus : le placenta riche en récepteurs de la transferrine, permet, par un phénomène d'endocytose, la captation du fer depuis l'espace maternel et son transfert puis son relargage vers l'espace fœtal. Le fer fixé sur la transferrine maternelle est transféré sur la transferrine placentaire puis fœtale avant d'être distribué aux différents tissus [105].

La plupart des études montrent que la quantité de fer absorbée, rapportée à la quantité ingérée, est beaucoup plus élevée à 36 qu'à 12 semaines, une adaptation métabolique qui est indépendante de toute anémie [106]. L'absorption du fer non héminique est modulée par des facteurs alimentaires comme les polyphénols et les polyphytates qui la diminuent ou les protéines animales et la vitamine C qui l'augmentent [1].

### **5. Mécanisme de transfert du fer depuis l'espace maternel au fœtus :**

Le transfert du fer de la mère est soutenu par une augmentation substantielle de l'absorption du fer pendant la grossesse et est réglementé par le placenta. En général, la ferritinémie maternelle chute de façon marquée entre 12 et 25 semaines de gestation, probablement en raison de l'utilisation du fer pour l'expansion de la masse de globules rouges de la mère. La plupart des transferts de fer pour le fœtus se produit après 30 semaines de gestation, ce qui correspond à la durée où l'efficacité de l'absorption du fer par l'organisme maternel, est maximale. La transferrine transporte le fer sérique de la circulation maternelle aux récepteurs de la transferrine situés sur la surface apicale du syncytiotrophoblaste placentaire. L'holotransferrine est endocytosée, le fer est libéré, et l'apotransferrine repasse dans la circulation maternelle. Le fer libre se lie alors à la ferritine dans les cellules du placenta où il est transféré à l'apotransferrine, qui entre en contact du côté fœtal du placenta. Il y a sortie de l'holotransferrine du placenta vers la circulation fœtal. Ce système de transfert placentaire du fer régule le transport du fer pour le fœtus. Lorsque le statut en fer de la mère est pauvre, il ya une augmentation du nombre de récepteurs placentaire de la transferrine permettant d'optimiser le captage du fer par le placenta. Ce système unidirectionnel fonctionne même en cas de déficit maternel en fer. En cas de déficit en fer de transport, le fœtus agit en prédateur puissant, en s'accaparant du fer des réserves maternelles sous forme de ferritine.

A l'épuisement de ces dernières, la carence martiale se déclare. La capacité de ce système peut être comprise pour maintenir le transfert de fer au fœtus lorsque la mère a une carence en fer [105].

## **6. Evolution du statut martial au cours de la grossesse :**

Au cours de la grossesse le fer sérique chute de 35%; le taux de transferrine et la capacité totale de fixation augmentent par carence d'apport et imprégnation estrogénique; celui de la ferritine, s'il augmente lors du 1<sup>er</sup> trimestre, il chute aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres. Les valeurs chez la femme enceinte sont les suivantes :

➤ fer sérique:

-50 à 100 µg/100 ml (valeur de référence chez les femmes non enceintes 75 à 140 µg/100 ml);

- 89 à 178 µmol/l (valeur de référence chez les femmes non enceintes 133 à 248 µmol/l);

➤ transferrine 4 à 7 g/l (valeur de référence chez les femmes non enceintes 2 à 4 g/l);

➤ coefficient de saturation 15 % (valeur normale chez les femmes non enceintes 30 %);

➤ ferritine: (valeur de référence chez les femmes non enceintes 60 à 65 µg/l) ;

-96 à 98 µg/l au 1<sup>er</sup> trimestre - 22 µg/l au 2<sup>e</sup> trimestre ;

-15 µg/l au 3<sup>e</sup> trimestre. [68]

Une étude prospective réalisée à l'Hôpital Militaire D'instruction Mohamed V de Rabat [107] a montré qu'il y a une régression linéaire du fer des réserves et du fer sérique du premier au troisième trimestre de grossesse. Ainsi la fréquence des patientes présentant une carence martiale a évolué de 15%, 25.8% à 42% respectivement au premier, deuxième et troisième trimestre. Cette évolution progressive est corrélée au développement fœtal et à l'épuisement des réserves en fer. L'anémie gravidique faisant suite à la déplétion des réserves, est présente dans 10% des cas au premier trimestre, puis dans 24% au deuxième et 42% des cas au troisième trimestre. L'écart entre les deux prévalences au premier et au deuxième trimestre démontre que l'anémie au cours de la grossesse, se développe un peu tardivement après l'installation de la carence martiale.

Dans la même étude, la présence des patientes au premier trimestre avec déjà une hypoferritinémie, témoigne que certaines débutent leur grossesse avec une pré-carence martiale. Cette situation est très fréquente dans les pays en voie de développement où l'on trouve un nombre croissant de femme en âge de procréer avec une balance en fer qui est déficitaire. Selon les données de la littérature, les résultats d'une enquête menée au Maroc par le Ministère de la santé en 1996 ont révélé que l'anémie touchait 45% de femmes enceintes et 31% de femmes en âge de procréer. En l'an 2000, la fréquence de l'anémie par carence martiale était évaluée à 36% [105].

## **7. Supplémentation martiale au cours de la grossesse :**

Une supplémentation martiale prophylactique est réservée aux gestantes qui ont une carence avérée, attestée par une anémie avec hypoferritinémie. L'intérêt d'une supplémentation en fer, bien établie dans cette situation, justifie un dépistage systématique à la première consultation, avec une prescription de fer de l'ordre de 100 à 150 mg/j. en cas de sub-carence, on peut se contenter d'une dose de 14 mg/j, correspondant aux apports journaliers recommandés [117]. La prise du fer doit être décalée par rapport à l'absorption des préparations polyvitaminées et minéralisées pour ne pas interférer avec l'absorption du calcium, du magnésium et du zinc [108].

En revanche, l'excès d'apport en fer, responsable d'une élévation de l'hémoglobine et de l'hématocrite, semble augmenter le risque d'hypotrophie fœtale de 15% à 80% et diminue le poids du placenta. Cet effet délétère pourrait être dû à une augmentation de la viscosité sanguine qui pénalise le flux sanguin placentaire et expose à un stress oxydatif modifiant la valence du fer. Par ailleurs, la surcharge en fer et le stress oxydatif sont à même de favoriser l'apparition d'un diabète gestationnel [116].

**IX. STATUT EN VITAMINES  
B9 ET B12 AU COURS  
DE LA GROSSESSE NORMALE**

## **1. Vitamine B9 ou Folates :**

### **1.1. Rôle des folates :**

Les folates alimentaires, ou tétrahydrofolates (THF), sont les cofacteurs d'un grand nombre de réactions enzymatiques. Ils sont nécessaires à :

- la synthèse des bases nucléiques
- la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine ;
- la régulation de la synthèse de la S-adénosylméthionine, qui est un donneur majeur de radicaux méthyles.

Les folates, qui agissent également comme des piègeurs de radicaux libres, protègent les biomolécules comme l'ADN et les membranes cellulaires contre les méfaits du stress oxydant. Un déficit en folates induit :

- Une altération de la synthèse de l'ADN
- Une accumulation potentiellement toxique d'homocystéine;
- Une perturbation de méthylation. [117]

### **1.2. Sources des folates et apports recommandés au cours de la grossesse :**

Les sources des folates sont les légumes verts, les fruits et, à un moindre degré, le pain, les œufs, le fromage et le foie. L'apport de 400 µg/j est fixé comme limite inférieure de sécurité pour une femme enceinte [117] .

### **1.3. Statut en folates au cours de la grossesse :**

L'association entre la grossesse et anémie mégalo-blastique répondant à l'administration de levure de bière est connue depuis très longtemps. Ce type d'anémie peut toucher jusqu'à 25% des femmes enceintes non supplémentées en folates dans les pays industrialisés. Mais les carences subcliniques sont beaucoup plus fréquentes, pouvant frapper 25% des femmes dans les pays développés et jusqu'à 50% dans les pays en développement. Ceci n'est pas surprenant puisque certaines enquêtes ont montré, au Danemark par exemple, que les apports moyens en folates chez les femmes étaient de 82µg (30-174µg), donc très proches de l'apport minimum de sécurité pour les femmes non enceintes, et que 5% d'entre elles avaient des

apports inférieurs à 50µg/j. Même si ces chiffres doivent être considérés avec prudence, des apports encore plus faibles (53+/-16µg/j) figurent dans une étude française [109].

Une baisse des folates sériques et érythrocytaires se produit presque constamment au cours de la grossesse chez les femmes non supplémentée en folates. Elle est en partie due à l'hémodilution mais elle traduit surtout l'incapacité de la mère à faire face à la demande supplémentaire du fœtus et aux modifications métaboliques liées à la grossesse. Le catabolisme de l'acide folique, est en effet considérablement accru durant la grossesse, aussi bien chez le rat que dans l'espèce humaine, confirmant que la carence en folates ne s'explique pas seulement par un transfert au fœtus, la teneur totale en folates du fœtus et du placenta ne dépassant pas à terme 800µg. Le degré de la carence dépend à l'évidence de l'importance des réserves en folates au début de la grossesse. Dans les sociétés occidentales, un tiers des femmes au moins ont des taux de folates érythrocytaires abaissés dès le début de leur grossesse. Les grossesses gémellaires et les vomissements gravidiques sont des facteurs de risque supplémentaires [109].

#### **1.4. Supplémentation en vitamine B9 :**

L'analyse des prélèvements sanguins du 1<sup>er</sup> trimestre, chez des femmes portant un enfant atteint de défaut de fermeture du tube neural, met en évidence une chute significative des taux des folates sériques et érythrocytaires [108].

La supplémentation périconceptionnelle en folates réduit de deux tiers le risque de récurrence d'un défaut de fermeture du tube neural, justifiant ainsi un dépistage de ces anomalies en début de grossesse. La posologie quotidienne de la supplémentation périconceptionnelle en vitamine B9 habituellement conseillée est, dans cette situation particulière, de 4 à 5 mg mais on peut remarquer que des résultats identiques ont été obtenus avec des doses 10 fois moindres (0.360 mg) [109].

Certaines populations à risque d'avoir un enfant atteint de fente labiopalatine, soit parce que l'un des parents est atteint, soit parce que la femme a déjà eu un enfant atteint, semblent pouvoir bénéficier d'un traitement comportant un supplément en acide folique de 10mg/j et

polyvitamines commencé 2 mois avant le début de grossesse et poursuivi au moins 3 mois après [108, 109].

Les anémies par carence en folates s'observent préférentiellement dans des situations qui cumulent les facteurs de risque suivants : gestantes fumeuses, alcooliques, ayant utilisé une contraception orale ou présentant des carences alimentaires manifestes. Elles seraient plus fréquentes également au cours des grossesses multiples et lors des gestations chez les adolescentes, où il existe une compétition entre la croissance fœtale et la croissance maternelle pas encore achevée.

Il est donc justifié de prescrire un traitement comportant 1 mg/j de folates jusqu'à correction de l'anémie (appréciée sur l'hémogramme pratiqué 6 semaines plus tard) [111]

## **2. Vitamine B12 :**

### **2.1. Rôle de la vitamine B12 :**

La vitamine B12 est une coenzyme ubiquitaire impliquée dans un grand nombre de réactions enzymatiques intracellulaires. Il s'agit essentiellement des réactions qui aboutissent à la synthèse de l'ADN et à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine.

Ce rôle physiologique explique la plupart des manifestations cliniques liées au déficit en vitamine B12. L'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de maturation affectant essentiellement les cellules à multiplication rapide et donne lieu aux syndromes hématologiques et cutanéomuqueux [117].

### **2.2. Besoins en vitamine B12 au cours de la grossesse :**

Les besoins physiologiques sont accrus au cours de la grossesse, ils sont de l'ordre de 2.6 µg/j [112]. Le déficit en vitamine B12 chez la femme enceinte a été évoqué comme cause très probable d'avortements à répétition par le biais de l'hyper-homocystéinémie, de prématurités et d'anomalies de développement fœtal, notamment neurologique. Des cas de

carence très franche en vitamine B12 ont été notés chez des nouveau nés de mères ayant eu un déficit au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement [114].

### **2.3. Statut en vitamine B12 au cours de la grossesse :**

Les taux sériques maternels de vitamine B12 décroissent au cours de la grossesse pour atteindre un minimum vers 16-20 semaines, lequel reste cependant au-delà d'une réelle carence. Les femmes souffrant d'une déficience en vitamine B12 ont en fait peu de chances de devenir enceintes [113].



## **Conclusion:**

La grossesse entraîne des modifications physiologiques de l'organisme maternel.

Ceci peut modifier les seuils de certains paramètres biochimiques, tels que ceux du bilan lipidique qui sont augmentés.

D'autre part, la grossesse constitue un état d'hyperinsulinisme et d'insulinorésistance avec une légère baisse de la glycémie à jeun.

Le métabolisme phosphocalcique s'adapte aussi à la gestation afin de couvrir les besoins en calcium et vitamine D nécessaire au fœtus sans épuiser les réserves maternelles.

La fonction rénale est modifiée au cours de la gestation en raison de l'augmentation du débit sanguin et du débit de filtration glomérulaire. Par contre, le taux de CRP ne subit pas de variations physiologiques au cours de la grossesse.

L'activité de la fonction thyroïdienne est stimulée en raison de l'importance des hormones thyroïdiennes pour le développement du fœtus, ce qui explique le changement des seuils des paramètres du bilan thyroïdien.

Enfin l'adaptation de l'organisme maternel à la gestation nécessite des apports appropriés en certains vitamines et micronutriments comme le fer, l'iode, la vitamine D, B9 et B12 afin d'éviter toute carence qui peut avoir un effet délétère à la fois sur le fœtus et la mère.



**Titre :** Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimique au cours de la grossesse normale.

**Auteur :** Ilham Maskaoui

**Mots clés :** grossesse normale- paramètres biochimiques- dyslipidémie.

**Année :** 2013

**Résumé :**

La grossesse constitue un nouvel équilibre physiologique. Celui-ci est obtenu au prix de bouleversements transitoires de certains grands systèmes qui participent à l'homéostasie de l'organisme, au rang desquels on trouve le système endocrinien et les différents métabolismes. En effet, pendant neuf mois, ces systèmes sont sous l'emprise de différents mécanismes de contrôle, notamment hormonaux, générés par l'unité foetoplacentaire dans le but d'induire sa tolérance et sa croissance. Ces variations physiologiques modifient le seuil de certains paramètres biochimiques au cours de la grossesse normale.

Parmi ces paramètres figurent ceux du bilan lipidique dont les modifications sont significatives surtout en fin de grossesse. Cette dyslipidémie de la femme enceinte est transitoire et se normalise après l'accouchement.

De nombreux travaux montrent une diminution du statut vitaminique au cours de la grossesse, d'où l'intérêt de mettre en exergue l'augmentation des besoins en certaines vitamines et micronutriments qui sont nécessaires au bon développement du produit de la conception.

Il est donc important de connaître les modifications physiologiques survenant au cours de la grossesse normale pour reconnaître ce qui relève du normal et de la pathologie, assurer un accompagnement pertinent et pouvoir donner des conseils adaptés.

Dans notre travail nous allons mettre le point sur les principales modifications des paramètres biochimiques survenant au cours de la grossesse et les mécanismes physiologiques qui y interviennent.

Title: Physiological changes in the mother's body and changes in biochemical parameters during normal pregnancy.

Author: Ilham Maskaoui

Keywords: normal pregnancy - biochemical parameters - dyslipidemia.

Year: 2013

**Abstract:**

Pregnancy is a new physiological equilibrium. This is achieved at the cost of some major upheavals transient systems involved in the homeostasis of the body, among which there is the endocrine system and the different metabolisms. Indeed, for nine months, these systems are under the influence of various control mechanisms, including hormonal, generated by the fetoplacental unit in order to induce her tolerance and her growth. These physiological changes affect the threshold of some biochemical parameters in normal pregnancy. These parameters include those of the lipid changes that are significant especially in late pregnancy. This dyslipidemia of pregnancy is transient and normalizes after delivery. Many studies show a decrease in vitamin status during pregnancy, hence the need to highlight the increased need for certain vitamins and micronutrients that are necessary for the proper development of the foetus.

It is therefore important to understand the physiological changes that occur during normal pregnancy to recognize what is the normal and pathology provide relevant support and to give appropriate advice.

In our work we will put the item on the main biochemical changes occurring during pregnancy and the physiological mechanisms involved in it.

العنوان: التغييرات الفيزيولوجية في جسم الأم والتغير في مستوى القياسات البيوكيميائية أثناء الحمل الطبيعي.

المؤلفة: الهام مسكوي

كلمات البحث: الحمل الطبيعي المعلمات البيوكيميائية -دسليبيديما.

العام: 2013

ملخص:

يمثل الحمل توازنا فيزيولوجيا جديدا يتحقق على حساب اضطرابات كبيرة عابرة في بعض النظم المشاركة في توازن الجسم، ومنها نظام الغدد الصماء والأبيض. حيث تكون هذه النظم لمدة تسعة أشهر، تحت تأثير آليات الرقابة المختلفة، بما في ذلك الهرمونية، التي تم إنشاؤها بواسطة المشيمة من أجل ضمان نمو الجنين. هذه التغييرات الفسيولوجية تؤثر على عتبة بعض القياسات البيوكيميائية أثناء الحمل الطبيعي.

هذه المعايير تشمل تغييرات الدهون والتي تكون مهمة خصوصا في أواخر الحمل. لكنها عابرة و تعود الى مستواها الطبيعي بعد الوضع.

تشير العديد من الدراسات إلى انخفاض مستوى الفيتامينات خلال فترة الحمل، ومن هنا كانت الحاجة لتسليط الضوء على الحاجيات المتزايدة لبعض الفيتامينات والمغذيات الدقيقة والتي هي ضرورية للتطور السليم للجنين.

ولذلك فمن المهم أن نفهم التغييرات الفسيولوجية التي تحدث أثناء الحمل الطبيعي لنذكر ما هو الطبيعي و ما هو مرضي ، لتقديم الدعم ذات الصلة وإعطاء المشورة المناسبة.

سنقوم في عملنا هذا بتسليط الضوء على اهم التغييرات التي تطرأ على القياسات البيوكيميائية خلال فترة الحمل والآليات الفسيولوجية المشاركة في ذلك.

ANNEXE :

**Tableau récapitulatif**

**Variations des principaux paramètres du bilan biochimique au cours de la grossesse normale**

PARAMETRES	VALEURS NORMALES HORS GROSSESSE	VARIATIONS AU COURS DE LA GROSSESSE
Triglycérides	0.6 à 1.5 g/L	A de 2 à 3 fois (le maximum est atteint au cours du 3 <sup>e</sup> trimestre 2.85 g/L en moyenne)
Cholestérol total	1,5 à 2 g/L	A de 50% à 60%
Glycémie à jeun	0.70 à 1,05 g/L	D : 0,8 à 0.9 g/l
Calcémie	90 à 100 mg/L	D de 8% du taux basal à terme
Calciurie	250 mg/24 heures	A de 50% qu'avant la grossesse
Phosphorémie	20 à 50 mg / L	D progressive de 10% durant les deux 1 <sup>ers</sup> trimestres de grossesse puis A durant les derniers mois à des taux voisins des taux habituels.
Magnésémie	2 à 3 mg/dL	D légère

Parathormone	10 à 55 pg/mL.	D durant le 1 <sup>er</sup> trimestre de 50% puis A à des valeurs qui sont à la limite inférieure de la normale.
Calcitonine	< 10 ng/L	A
CRP	Inférieure à 6 mg/L	N
Alpha1-antitrypsine	2 à 4 g/L	A de 2 fois
Orosomucoïde	0,5 à 1,2 g/l	N
Albumine	35 à 45 g/L	D du taux moyen à 25 g/l
Alpha1-globuline	1 à 3 g/L	A à 4 g/l
Alpha2-globuline	6 à 10 g/L	A du taux moyen à 11 g/L
Béta-globuline	7 à 11 g/L	A du taux moyen à 12 g/L
Gamma globulines	8 à 16 g/mL	D faible
Créatininémie	6 - 13 mg/L	D
Uricémie	39 – 78 mg/L	A
Urémie	0,17 à 0,43 g/L	D
Protéïnurie	50 à 150 mg/24 H	A jusqu'à 300 mg/24H

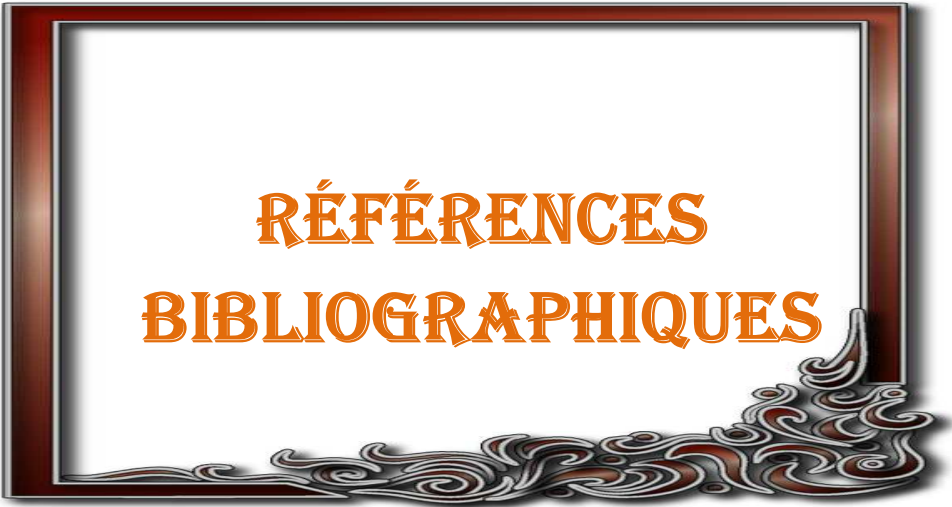
Transaminases	ALAT : 14 – 54 U/L ASAT : 15 – 41 U/L	N
Bilirubine totale	3 à 12 mg/L	D
Gamma-glutamyl transférase	7 à 50 U/L	D modérée
Phosphatases alcalines	32 à 91 U/L	A
Prolactine	< 25 ng/ml	A jusqu'à 250 ng/mL en fin de grossesse
Cortisol plasmatique	8H: 100 à 250 ng/mL 16 H: 20 – 120 ng/mL	A de 2 fois
Aldostérone	Sujet couché : 8 à 172 pg/mL Sujet debout : 30 à 355 pg/mL	A
Fer sérique	75 à 140 µg/100ml	50 à 100 µg/100 ml
Transferrine	2 à 4 g/l	4 à 7 g/l
Coefficient de saturation	30%	15%
Ferritine	60 à 65 µg/l	D
TSH	0,2 à 4 mUI/L	D de 30 % au 1 <sup>er</sup> trimestre, N au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre
T <sub>4</sub> L	9 à 17,1 ng/L	A
T <sub>3</sub> L	2,5 à 4,4 ng/L	A

A : Augmentation

D : Diminution

N : taux normal

Remarque : les valeurs normales des hormones sont données à titre indicatif (elles varient en fonction de la technique de dosage)



**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] **Alberty. R et al.** Biological variability of twenty-five serum analytes during normal pregnancy. *Clinica chimica Acta*, 214(1993) 245-248.
- [2] **Bruinse. H et al.** Changes of some vitamin levels during and after pregnancy. *European journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 61(1995) 31-35.
- [3] **Ayoubi. J-M, Hirt. R, et al.** Nutrition et femme enceinte. *Gynécologie/ Obstétrique* 2012 11p, 5-042-A 10.
- [4] **Koletzo B, et al.** Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98; 873-7.
- [5] **Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine,** oil and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3): CD003402.
- [6] **European Food Safety Authority.** Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to mercury and methylmercury in food. *EFSA J* 2005; 34: 1-4.
- [7] **European food safety authority.** Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the safety assessment of wild and farmed fish. *EFSA J* 2005; 236; 1-18.
- [8] **Alessandra Ghio, Alessandra Bertolotto, Veronica Resi, Laura Volpe and Graziano Di Cianni.** Triglyceride metabolism in pregnancy. *Advances in clinical chemistry VOL 55,* 134-153. 2011
- [9] **Durack-Bown Isabelle,** service de nutrition, hôpital X.-Bichat, Paris L'hyperlipidémie gestationnelle, *Sang Thrombose Vaisseaux.* Volume 8, Numéro 10, 635-641, Décembre 1996, Mini-revues
- [10] **Knopp. R.H, Bnet. B, Lasuncion. M.A, et al.,** Lipoprotein metabolism in pregnancy, in: E.Herrera, R.H. Knopp (Eds), *Perinatal Biochemistry,* CRC Press, Boca Raton, 1992, pp 19-51.

- [11] **Wasfi. I, Weinstein. I, Heimberg. M**, Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats, *Endocrinology* 107(1980) 584-590.
- [12] **Kamps. F et al.** How fatty acids of different chain length enter liver cells by free diffusion. *Prostag Leukotr Ess* 2006; 75: 149-59
- [13] **Herrera E et al.** Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006; 65: 58-63.
- [14] **B.Koletzko, E.Larque, H.Demmelmair**, Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids [LC-PUFA], *J.Perinat.Med.*35 (2007) S5-S11.
- [15] **Fournier. T et al.** PPARS and the placenta. *Placenta* 2007; 28: 65-76.
- [16] **Cianni. G.Di, Miccoli. R, et al**, Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance, *Diabet. Med.* 22 (1) (2005) 21-25.
- [17] **Tint. G.S, Elias. E.R, et al**, defective cholesterol biosynthesis associated with the smith-lemli-Opitz Syndrom, *N.Engl.J.Med.*330 (1994)107-113.
- [18] **Edison. R.J, Berg. K, Remaley.A, et al**, Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol, *Pediatrics* 120(2007) 723-733.
- [19] **Napoli.C, et al.** influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesion in childhood: fate of early lesion in children (FELIC) study, *Lancet* 354(1999) 1234-1241.
- [20] **Catov. J.M, Ness. R.B, et al.** Pregnancy lipids related to preterm birth risk: the coronary artery risk development in young adults study, *J.Clin.Endocrinol.Metab.*95 (8) (2010) 3711-3718.
- [21] **Cianni.G.Di, Miccoli.R, Volpe.L, Lencioni.C, Del Prato.S**, Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diadets, *Diabetes Metab. Res.Rev.*19 (4) (2003) 259-270.

- [22] **Herrera.E**, Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates of the fetus, *Eur.J.Clin.Nutr.*54 (Suppl.1) (2000) S47-S51.
- [23] **Fahraeus.L , U. Larsson-Cohn, L. Wallentin**. Plasma lipoprotein subfractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:468.
- [24] **Salameh WA, Mastrogiannis DS**; Maternal hyperlipidemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1994; 37:66-77.
- [25] **Piechota W, Staszewski A**.Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1992; 45:27-35.
- [26] **Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL**. Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17 alpha ethinyl estradiol.*J Biol Chem* 1979; 252:11367.
- [27] **Iglesias A, Montelongo A, Herrera E, lasuncion MA**. Changes in cholestery ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum.*Clin Biochem* 1994; 27: 638.
- [28] **Tikkanen MJ, Nikkila EA**. Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids.*Am Heart J* 1987; 113:562-7.
- [29] **Mazurkiewick JC, Watts GF, Warburton FG, Slavin BM, et. al**. Serum lipids, lipoproteins in pregnant non-diabetic patients.*J Clin pathol* 1994; 47: 728-31.
- [30] **Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM**. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum.*J Clin Endocrinol Metab* 1987; 6: 704-12.
- [31] **David R. Hadden, Ciara Mclaughlin**. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 14 (2009) 66-71
- [32] **Haynes SG, Feinleib M**. Women work and coronary heart disease: prospective findings from Framingham study. *Am J Public Health* 1980; 70:133.

- [33] **Salameh WA, Mastrogiannis DS.** Maternal hyperlipidemia in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1994; 37: 66-77.
- [34] **Ness RB, Harris T, Cobb J, et al.** Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1993; 328: 1528-33.
- [35] **Kritz-Silverstein D, Barrett-Cannor E, Wingard DL.** The relationship between multiparity and lipoprotein levels in older women. J Clin Epidemiol 1992; 45: 761-7.
- [36] **Deslypere JP, Van Trappen Y, Thiery M.** Influence of parity on plasma lipid levels. Eur J Obstet Gynaecol Repord Biol 1990; 99: 163-6
- [37] **P.Brizzi, G.Tonolo, F.Esposito, L.Puddu, S.Dessole, M.Maioli, S.Milia,** Lipoprotein metabolism during normal pregnancy, Am. J. Obstet.Gynecol. 181(2) (1999) 430-434.
- [38] **Mankuta.D, Elami-Suzin.M, Elhayani.A, Vinker.S,** Lipid profile in consecutive pregnancies, Lipids Helth Dis. 5(9) (2010) 58.
- [39] **Gunderson. EP, Lewis.CE, Murtaugh. M.A, Quesenberry.C.P, Smith West.D, Sidney.D,** Long-term plasma lipid changes associated with a first birth: the coronary artery risk development in young adults study, Am. J. Epidemiol. 159 (11) (2004) 1028- 1039.
- [40] **Gunderson.EP, Quesenberry. CP, Lewis. CE, et al.,** Development of overweight associated with childbearing depends on smoking habit: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study, Obes. Res.12 (12) (2004) 2041-2053.
- [41] **Catov. J.M, Newman. A.B, Sutton-Tyrrell.K, et al.,** Parity and cardiovascular disease risk among older women: how do pregnancy complications mediate the association Ann. Epidemiol.18 (12) (2008) 873-879.
- [42] **American diabetes association:** Gestational diabetes. Position statement Diabetes Care 2000. 23:77-79.

- [43] **TO. Scholl, X. Chen, Khoo. CS, Lenders C.** the dietary glycemic index during pregnancy: influence on infant birth weight, fetal growth, and biomarkers of carbohydrate metabolism. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 467-74.
- [44] **Herrera E.** Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(Suppl.1) : S47-51
- [45] **Zavalza-Gomez AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR, Mora-Martinez JM.** Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes res Clin Pract* 2008; 80: 8-15.
- [46] **Lai KY, Catalano PM.** Factors that affect maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4:91-100.
- [47] **Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al.** Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl.2): S112-119 [Erratum in: *Diabetes Care* 2007. 30: 3154]
- [48] **Jacovetti.C, Regazzi.R,** Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. *Médecine des maladies Métaboliques-* September 2012- Vol.6-N°4. p 279-285
- [49] **Newbern D, Freemark M.** Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 409-16.
- [50] **Barbour LA, and al.** Human placental growth hormone increases expression of the p 85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-Kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology* 2004; 145: 1144-50.
- [51] **Borros RP, and al.** insulin resistance of pregnancy involves estrogen- induced repression of muscle GLUT4. *Mol cell Endocrinol* 2008; 295: 24-31.
- [52] **Lepercq J, Catalano P, Hauguel de Mouzon.S.** Leptin et grossesse : dogmes, questions et perspectives. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 89-95.

- [53] **D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, DI Simone N.** Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors* 2012; 38:14-23.
- [54] **Catalano PM, Hoegh M, Mniun J et al.** Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006; 49:1677-85.
- [55] **Mazaki-Toviss. S. et al.** Maternal serum adipokin levels during human pregnancy. *J Perinatol* 2007; 27: 77-81.
- [56] **Ernst S, Dermic, Valle S, et al.** Mechanisms in the adaptation of maternal beta- cells during pregnancy. *Diabetes Manag (Lond)* 2011; 1:239-48.
- [57] **Rieek S, Kaestner KH.** Expansion of beta-cell mass in reponse to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21; 151-8.
- [58] **Kaaja R, Ronnema T.** Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring. *Rev Diabet Stud* 2008; 5:194-202.
- [59] **Salla BJ.** Adaptation métabolique et besoin en calcium pendant la grossesse. Rapport des journées de techniques avancées en gynécologie- obstétrique et périnatalogie.1995 (p.647-53).
- [60] **Makrides M, Crowther CA.** Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst rev* 2001(4): CD000937.
- [61] **Schlienger.JL,** Etat des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte- *Medecine des maladies métaboliques-* Octobre 2011- Vol 5- N° 5
- [62] **Collège national des gynécologues et obstétriciens français.** Supplémentation au cours de la grossesse, *Encyclopédie Médico-chirurgical* 5-042-A-30.1997
- [63] **Bodnar LM et al.** Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92; 3517-22

- [64] **Stéphane Berthélémy.** Apports nutritionnels nécessaire chez la femme enceinte. Haute Autorité de santé. Recommandations professionnelles comment mieux informer les femmes enceintes. Avril 2005
- [65] **Marie-christine de Vernejoul,** Métabolisme phosphocalcique lors de la grossesse et de la lactation *Revue du rhumatisme* 72 (2005) 695-697
- [66] **Ritchi. LD, Fung. EB, Halloran. BP, Turnlund. JR, Vanloan. MD, Cann. CE, et al,** A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses, *Am.J.Clin. Nutr.*67 (1998) 693-701.
- [67] **Koeger.AC, Timsit. MA, Oberlin.F.** Métabolisme phosphocalcique normal pendant la grossesse et l'allaitement. *Rev Méd Interne* 1997; 18:533-545.
- [68] **Kovacs CS, Krenenberg HM.** Maternal foetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-72.
- [69] **Salle BL, Delvin E, Glorieux F.** Vitamine D et grossesse. *Bull Acad Nat Med* 2002; 186: 369-76.
- [70] **Hyttén F et al.** *Clinical physiology in obstetrics.* Oxford: Blackwell scientific 1991.
- [71] **Benedetti TJ et al.** Studies of colloid pressure in pregnancy- induced hypertension. *AMJ Obstet Gynecol* 1979; 135: 308-311.
- [72] **S. Dubucquoi et al.** Interprétation des examens biologiques au cours de la grossesse. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 698–706.
- [73] **L.Frimat.** Grossesse au cours des maladies rénales chronique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 18-067-H-10-S.047-C-10. Volume 9, N° 3 juillet 2012
- [74] **Fournié.A, Laffitte.A, Parant.O, Ko-Kivok-Yun.P.** Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. *Encyclopédie Médico-Chirurgical (Elsevier, Paris), Gynécologie/ Obstétrique,* 5-008-A-10. 1999, 8p

- [75] **Schrier RW.** Systemic arterial vasodilatation, vasopressin, and vasopressinase in pregnancy. *Jam Soc Nephrol* 2010; 21: 570-2.
- [76] **Sturgiss SN and al.** Renal hemodynamic and tubular function in human pregnancy. *Baillieres in Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8: 209-34.
- [77] **P.Jungers.** Néphropathie et grossesse. *AKOS Encyclopédie Pratique de Medecine* 5-0590 (2004).
- [78] **Moulin B et al.** Recommandations formalisées d'experts. Reins et prééclampsie *Ann Fr anesth Reanim* 2010, 29 : p 83-90
- [79] **Beaufils M.** Hypertensions de la grossesse *Nephrol ther* 2010 ; 6 : 200-24
- [80] **Waugh JJ et al.** Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 769-77
- [81] **Rodriguez- Thompson et al.** Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am Jobstet Gynecol* 2001; 185: 808-811.
- [82] **Olivier Chazouillères, Yannick BACQ.** Foie et Grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: D84-D91.
- [83] **Bacq Y, Zarka O.** Le foie au cours de la grossesse normale. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 767-74.
- [84] **Barcq Y, Zarka O, Brechot JF, Mariotte N et al.** Liver function tests in normal pregnancy: a prespective study of 103 pregnant women and 103 matched controles. *Hepathology* 1996; 23: 1030-4.
- [85] **Delluc.C et al.** Pathologies hépatiques et grossesse. *La revue de médecine interne* 30 (2009) 508-515.

- [86] **Luton.D, Bertherat.J.** Pathologie endocrinienne et grossesse (en dehors du diabète sucré). Gynécologie/ Obstétrique, 5-048-C-10.
- [87] **Gonzalez G et al.** Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in-vivo study using magnetic resonance imaging. Am J Med 1988, 85: 217-20.
- [88] **Schlienger JL.** Pathologie hypothalamo-hypophysaire et grossesse EMC Endocrinologie-Nutrition 10-024-3-10 ; 1996 ; (6p)
- [89] **Monson JP, Williams DJ.** Osmoregulatory adaptation in pregnancy and its disorders. J Endocrinol 1992; 132: 7-9.
- [90] **Pop VJ et al.** Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (oxf) 1999; 50: 149-155.
- [91] **Thorpe-beeston JG et al.** Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. N Engl. J Med 1991; 324: 532-6.
- [92] **Polak M.** Thyroïdologie fœtale. Physiologie thyroïdienne fœtale. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, editors. La thyroïde, des concepts à la pratique clinique. Paris: Elsevier; 2001. P. 512-7.
- [93] **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, KNIGHT GJ, Gagnon J, et al.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Eng J Med 1999; 341:549-55.
- [94] **Leger A.** Hyperthyroïdie. Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement. Paris: Flammarion; 1998 p 85.119
- [95] Vers une supplémentation en iode au cours de la grossesse ? **Communication de P.Caron**, lors de la Corata, Juin 2009, Marne-la-Vallée (77)

- [96] **Glinoeer D.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-33
- [97] **Boss M et al.** Serum free thyroxin in pregnancy. *Br Med J* 1979; 2: 550.
- [98] **Mayer.E et al.** Profil des hormones thyroïdiennes chez les femmes enceintes : analyse de 125 cas à l'hôpital général de Yaoundé. *Médecine Nucléaire* 33 (2009) 589-591.
- [99] **Ball. R et al.** Low-normal concentrations of free thyroxin in serum in late pregnancy: physiological fact not detected artifact. *Clin Chem* 1989; 351, 891-6.
- [100] Exploration de la thyroïde pendant la grossesse, **Communication d'Isabelle Lacroix** (pasteur-Cerba, Cergy-Pontoise, 95), lors du 24<sup>e</sup> colloque Corata, Paris, juin 2007
- [101] **Luton D, Ducarme G.** Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne. *Gynecol obstet fertil* 2007 ; 60-5. 2007.
- [102] **Alain Genot.** Thyroïde et grossesse. *Revue francophone des laboratoires-Avril 2010-N° 421*, p 69-75.
- [103] **Beaumont.C,** Actualités du métabolisme du fer. *La revue de médecine interne* 30S (2009) S307-S310.
- [104] **Omar.S, Feki.M, Kaabachi.N,** le métabolisme du fer: revue générale et récents développements. *Annales de biologie Clinique* 2006 ; 64 (6) : 523-534.
- [105] **Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ.** Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 (Pt6) :693-708.
- [106] **Beaumont C.** Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *Med Sci* 2004; 20 (1): 68-72.
- [107] **Mpawenimana.S,** Suivi de L'évolution du statut martial au cours de la grossesse : étude prospective réalisée à l'Hôpital Militaire D'instruction MOHAMMED V de Rabat. Thèse N° 73, 2010, Faculté de Médecine et de pharmacie Rabat.

- [108] **Butte NF, King JC.** Energy requirements during pregnancy and lactation. Public Health Nutr 2005.8: 1010-27.
- [109] **Société française et pédiatrie.** Comité de nutrition. Acide folique et grossesse. Arch Pédiatr (1995) 2, 173-181.
- [110] **US Preventive services TSK Force.** Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. Ann intern Med 2009; 150: 626-31.
- [111] **Direction générale de la santé (DGS).** Recommandations pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. 31 aout 2000.
- [112] **COMTET.M, PICONE.O.** Quels conseils nutritionnels et quelles suppléments pour la grossesse ? Réalités en gynécologie-Obstétriques, 163- juin 2012
- [113] **Collège national des gynécologues et obstétriciens français,** supplémentation au cours de la grossesse, Encyclopédie-Médico-Chirurgicale 5-042-A-30, p 235-237.
- [114] **Khalid Serraj, Mustapha Mecili, Emmanuel Andrès.** Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature. Vol. 16, n° 1, janvier-février-mars 2010, p13-19.
- [115] **Martin H.Johnson.Barry. Everitt.** Reproduction, sciences médicales série pasteur.p 208.
- [116] **Lao TT, Chan PL, Tam KF.** Gestational diabetes mellitus in the last trimester-a feature of maternal iron excess? Diabet Med 2001; 18:218-23.
- [117] **Schlienger. JL,** Etat des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte. Médecine des maladies métaboliques. Octobre 2011- VOL. 5 N°5, p 521-532.

## *Serment de Galien*

*« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :*

*-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*-D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*-D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*-De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.. de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

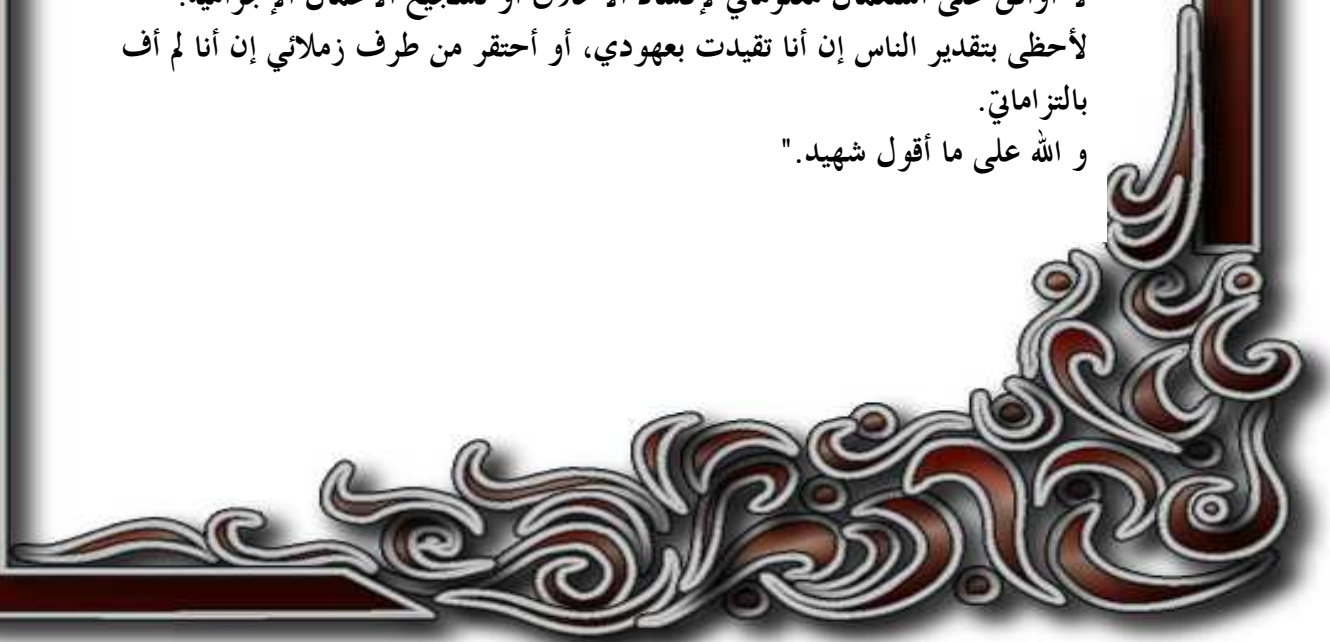
*-Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais engagements . »*

جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب و الصيدلة  
-الرباط-

## قسم الصيدلي

"بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

-أن أراقب الله في مهنتي.  
-أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و أعترف لهم بالجميل و أبقى  
دوما و فية لتعاليمهم.  
-أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا أقصر أبدا  
في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية.  
-أن ألتزم أثناء مزاولتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف، و  
كذا بالاستقامة و الترفع.  
-أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، و أن  
لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.  
لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف  
بالتزاماتي.  
و الله على ما أقول شهيد."



جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 15

سنة: 2013

# التغيرات الفيزيولوجية في جسم الأم والتغير في مستوى القياسات البيوكيميائية أثناء الحمل الطبيعي

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: إلهام مسكوي

المزادة في: 01 يناير 1988 بالرباط

## لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الحمل الطبيعي- المعلمات البيوكيميائية- دسليبيديا

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: ادريس موساوي رحالي
مشرفة	أستاذة في امراض النساء والتوليد
	السيدة: سعيدة طلال
	أستاذة في الكيمياء الاحيائية
	السيدة: سكينه الحمزاوي
	أستاذة في علم الجراثيم
أعضاء	السيدة: نزهة مسعودي
	أستاذة في علم الدم البيولوجي