

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 17

LES VARIATIONS DES CONSTANTES HEMATOLOGIQUES
DURANT LA GROSSESSE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme Bouchra DRISSI EL BOUZAI

Née le 06 Septembre 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Constantes hématologiques – Grossesse – Immuno-hématologie.

JURY

Mr. M. DEHAYNI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. D. MOUSSAOUI RAHALI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie

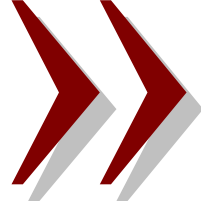
Mr. K. DOGHMI

Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء

من كل داء و سقم





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

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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

- | | | |
|--|---------------------------------------|---|
| 9. | Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |
|
 | | |
| 11. | <u>Mai et Novembre 1982</u> | |
| 12. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 13. | Pr. BENOMAR M’hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 14. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 15. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 16. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |
|
 | | |
| <u>Novembre 1983</u> | | |
| 17. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 18. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |
|
 | | |
| <u>Décembre 1984</u> | | |
| 22. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. | Pr. NAJI M’Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |
|
 | | |
| <u>Novembre et Décembre 1985</u> | | |
| 28. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. | Pr. BENSALIM Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 33. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |
|
 | | |
| <u>Janvier, Février et Décembre 1987</u> | | |
| 34. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 35. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 38. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 50. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 54. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 56. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 57. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 58. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 59. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 60. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 61. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 62. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 63. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|--|
| 64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 65. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 71. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 72. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 73. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 74. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 75. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 76. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 77. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 78. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 80. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 81. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 82. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |

84. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

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

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

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 125. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 127. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

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

Mars 1995

- | | |
|--|--|
| 142. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 143. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 144. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 146. Pr. BEDDOUCHE Amocrane* | Urologie |
| 147. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 148. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 149. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 151. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 152. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 153. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 154. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 155. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 157. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 158. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 159. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 160. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 161. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|------------------------|------------|
| 163. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
|------------------------|------------|

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

205. Pr. LAZRAC Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

206. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

207. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

208. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

209. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

210. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

211. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

214. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

217. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

219. Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

220. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

221. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

223. Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

228. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

230. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

231. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

232. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

233. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

235. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

236. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

237. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

240. Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

241. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

242. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

243. Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

- | | |
|-------------------------------|---|
| 244. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 246. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 247. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre 2001

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 248. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 249. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 250. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 251. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 252. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 253. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 254. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 255. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 256. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 257. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 258. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 259. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 260. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 261. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 262. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 263. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 264. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 265. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 266. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 267. Pr. DRISSE Sidi Mourad* | Radiologie |
| 268. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 269. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 270. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 271. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 272. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophtalmologie |
| 273. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 274. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 275. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 276. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 277. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 278. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 279. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 280. Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 281. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 282. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 283. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 284. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 285. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 286. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |

287. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
288. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
289. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
290. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
291. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
293. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

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

330. Pr. RHOU Hakima
 331. Pr. SIAH Samir *
 332. Pr. THIMOU Amal
 333. Pr. ZENTAR Aziz*
 334. Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

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

362. Pr. ABBASSI Abdellah
 363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 365. Pr. ALLALI Fadoua
 366. Pr. AMAR Yamama
 367. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 368. Pr. AZIZ Noureddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie

369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

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

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 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 Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 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

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 *

Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

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 *
 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*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne

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 Lamy
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 *

Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
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 Lamy
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
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

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
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

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

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces



*A la prunelle de mes yeux, ma mère,
A celui qui a toujours cru en moi, mon père,*

Symbole de sacrifices, de dévouement d'affection et de tendresse.

Ce n'est que par cette bénédiction qui ne m'a jamais quitté que j'ai pu arriver à ce résultat.

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de l'amour et du respect que je vous porte chers parents. Vous m'avez soutenue quotidiennement, et vous avez été pour moi une source inépuisable de motivation même dans les momens les plus difficiles.

Je vous remercie pour votre amour inconditionnel, et vos innombrables sacrifices. Sans vous je ne serais pas là.

Veillez chers parents, trouver dans ce travail le fruit de vos peines et de vos efforts.

Puisse Dieu vous accorder bonne santé, bonheur et prospérité.

A mon mari chéri Rabie KARROURI,

Rien ne saurait exprimer les sentiments que je te porte

Tu as toujours cru en moi et encouragé

Ce travail te doit beaucoup... Qu'il soit pour toi le témoignage de mon infinie reconnaissance pour ces années de compréhension, de soutien et d'efforts communs.

A mes filles, mes trésors Kawtar et Roba,

Je tiens à leur témoigner tout mon amour maternel en leur souhaitant la réussite dans leur vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour les combler.

A mon frère Yasser et sa fiancée Hajar,

Cher frère, vous avez toujours représenté pour moi un exemple de force de caractère, de courage et de joie de vivre.

Que ce travail soit un message de fraternité et d'amitié sincère.

Je vous souhaite beaucoup d'amour et de bonheur.

A mon frère Ali,

Pour sa bonté, son amour et son soutien.

Aucune expression ne saura exprimer les sentiments fraternels et chers que j'ai pour toi.

Je te dédie ce travail en te souhaitant une carrière scientifique très brillante et plein de bonheur.

A ma petite sœur Marwa,

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible avec tous mes souhaits de bonheur, de santé et de réussite.

A mon grand père hajj Moustapha et Amma Kamilia,

Aucune dédicace ne saurait exprimer ce que je ressens pour vous.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants et petits enfants.

A mes beaux parents

A ma belle sœur Boutaina , son mari Abdelafi, leurs petits et à mes beaux frères Essam et Ayoub

Vous avez été pour moi, des frères et des amis.

Aucune expression ne saurait traduire les sentiments fraternels et chers que j'ai pour vous.

Que ce travail soit un remerciement et un témoignage sincère de mes sentiments.

A ma grand-mère hadja Radia,

A mes chers oncles et tantes,

*J'estime que j'ai beaucoup de chance d'avoir une famille formidable
comme vous,*

*Votre amour et votre aide sont restés inébranlables, témoin de la pureté
de vos sentiments envers votre fille.*

*Veillez retrouver dans ce travail, l'expression de ma profonde gratitude,
et qu'il soit un remerciement et un témoignage s'insère de mes sentiments.*

A mes cousines et cousins,

A tous les membres de ma famille,

A mes amies,

A tous ceux qui me sont chers,

*Veillez retrouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection
la plus sincère.*



Remerciements



A notre maitre et président de thèse
Monsieur le Professeur Mohamed DEHAYNI
Professeur de Gynécologie obstétrique
Chef du service de Gynécologie obstétrique de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V de Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Vous nous voyez très flattés par cet honneur que vous nous accordez.

Veillez accepter l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre maitre et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur agrégé d'Hématologie

Vous avez bien voulu nous confier ce travail et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Tout au long de la réalisation de ce travail, vous n'avez cessé de faire preuve de patience et de courtoisie et de grande serviabilité. Vos qualités humaines rivalisent avec vos brillantes qualités professionnelles.

Merci pour votre écoute attentive et pour tous vos précieux conseils et encouragements.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre profonde gratitude et nos profonds respects, ainsi que nos remerciements les plus sincères.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Driss MOUSSAOUI
Professeur de Gynécologie obstétrique

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
siéger parmi les membres de notre jury de thèse.*

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

A notre maitre et juge de thèse
Madame le professeur Nezha MESSAOUDI
Professeur agrégé d'Hématologie
Chef du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V de Rabat

Nous vous remercions pour la spontanéité et la bienveillance avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Vous nous voyez très flattés par cet honneur que vous nous accordez.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et nos sincères remerciements.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Kamal DOGHMI
Professeur agrégé d'Hématologie clinique

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

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

Au Docteur Jawad ROCHDI
Résident en Biologie

Vous m'avez beaucoup aidée dans l'élaboration de ce travail, et vous avez répondu à toutes mes interrogations. Tout cela, avec beaucoup de patience, de compréhension et de sympathie.

Je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière professionnelle. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude.



Sommaire



INTRODUCTION :	1
I. LES CONSTANTES HEMATOLOGIQUES :	4
A. Les constantes cytologiques :	4
1. La lignée érythrocytaire :	4
<i>a. Les érythrocytes</i>	4
<i>b. L'hémoglobine</i>	5
<i>c. L'hématocrite</i>	5
<i>d. Le volume globulaire moyen</i>	6
<i>e. La Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine</i>	6
<i>f. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine</i>	6
2. La lignée leucocytaire :	7
<i>a. Les Granulocytes</i>	7
<i>b. Les Lymphocytes</i>	9
<i>c. Les Monocytes</i>	9
3. Les plaquettes	10
4. La vitesse de sédimentation	11
B. Les constantes de l'hémostase :	13
1. L'hémostase	13
2. Les éléments cellulaires	13
3. Les facteurs de la coagulation	14
4. Les inhibiteurs de la coagulation	17
5. Le fibrinogène et l'activité fibrinolytique	17
II. LES VARIATIONS DES CONSTANTES HEMATOLOGIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE :	18
A. Les variations cytologiques :	20
1. Les variations érythrocytaires :	20
<i>a. L'hématocrite</i>	20
<i>b. Les constantes érythrocytaires (VGM, CCMH, TCMH)</i>	21
<i>c. L'hémoglobine</i>	22

2. Les variations leucocytaires.....	23
3. Les variations plaquettares	24
4. Modifications de la vitesse de sédimentation.....	25
B. Les variations des constantes de l'hémostase :.....	26
1. Modifications des facteurs de coagulation	27
2. Modification des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....	28
3. Modification du système fibrinolytique	28
C. Les variations pathologiques :.....	31
1. Les anémies.....	31
2. Les variations pathologiques des leucocytes	38
3. Les thrombopénies pathologiques.....	39
III. LES VARIATIONS IMMUNO-HEMATOLOGIQUE :.....	42
A. Les mécanismes de la tolérance immunologique fœto-placentaire.....	42
B. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires :...	44
1. Définitions :.....	45
a. Le système ABO.....	45
b. Les systèmes immunitaires :.....	45
(a) Le système Rhésus	45
(b) Les autres systèmes immunitaires	46
c. La physiologie immunitaire au cours de la grossesse :.....	48
(a) La formation des anticorps maternels	48
(b) Le mode d'action des anticorps sur l'organisme de l'enfant.....	49
2. L'allo-immunisation fœto-maternelle aux systèmes immunitaires :.....	50
a. L'allo-immunisation dû à l'antigène RH1.....	50
b. L'Allo-immunisation fœto-maternelle aux antigènes différents de D.....	51

<i>c. Conséquences physiopathologiques chez le fœtus et le nouveau-né</i> :.....	52
<i>(a) L'anémie</i>	52
<i>(b) L'hydropsfœtalis</i>	53
<i>(c) L'hyperbilirubinémie et l'ictère nucléaire</i>	53
<i>d. Dépistage de l'allo-immunisation</i> :.....	55
<i>(a) RAI</i>	55
<i>(b) L'identification des anticorps irréguliers antiérythrocytaires</i>	56
<i>e. Surveillance de l'allo-immunisation</i> :.....	58
<i>(a) Méthodes d'évaluation du risque hémolytique in utero</i>	58
<i>(b) Bilan biologique postnatal</i>	60
<i>f. La prévention</i>	61
3. <i>L'Allo-immunisation fœto-maternelle aux antigènes A ou B</i> :.....	63
<i>a. Physiopathologie</i>	63
<i>b. Aspects cliniques</i>	65
<i>c. Diagnostic</i>	65
<i>d. Prise en charge</i>	66
C. <i>Allo-immunisation fœto-maternelle leucocytaire et plaquettaire</i> :.....	66
1. <i>Groupes plaquettaires</i>	67
2. <i>Groupes leucocytaires</i>	67
3. <i>Conséquences de l'allo-immunisation leucocytaire et plaquettaires</i> :.....	67
<i>a. Thrombopénie néonatale allo-immune (TNAI)</i>	68
<i>b. Neutropénies allo-immunes néonatales</i>	72
CONCLUSION	76
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	



Introduction



La grossesse ou gestation désigne l'état physiologique de la femme enceinte. Elle débute par la fécondation, c'est-à-dire la fertilisation de l'ovule par le spermatozoïde avec création d'un embryon et se termine par l'accouchement. Parfois elle peut être volontairement ou involontairement interrompue ; c'est l'avortement.

Chez les humains, la grossesse dure environ 39 semaines. Elle se divise en trois périodes de trois mois chacune, communément appelées trimestre. Cependant, par convention, on parle en semaines d'aménorrhée (à partir du premier jour des dernières règles) ou en mois de grossesse.

Ce processus, d'apparence si simple, est en réalité un véritable miracle. En effet, l'implantation de l'œuf embryonnaire dans la cavité utérine constitue en quelque sorte une allogreffe impliquant une tolérance de la part des tissus maternels.

Par ailleurs, la grossesse est aussi une « transfusion qui dure neuf mois ». Les relations sanguines mère fœtus obéissent aux règles générales de transfusion ; ainsi le passage des hématies fœtales possédant un antigène étranger dans l'organisme maternel devrait induire la formation d'anticorps et par la suite le rejet du greffon qui est ici le fœtus.

La grossesse implique, donc, un nouvel équilibre physiologique obtenu au prix de bouleversements transitoires de certains grands systèmes qui participent à l'homéostasie de l'organisme, avec au premier plan le système immunitaire et l'hémostase. En effet, pendant neuf mois, ces systèmes sont sous l'emprise de différents mécanismes de contrôle, notamment hormonaux, générés par l'unité fœto-placentaire dans le but d'induire sa tolérance et sa croissance [1].

Le système immunitaire joue un rôle clé en reproduction, de nombreux facteurs interviennent dans la tolérance fœto-maternelle et se mettent en place au moment de l'implantation [2].

Dans notre travail nous allons mettre le point sur les principales modifications hématologiques, cyto-hématologique et immuno-hématologique, survenant au cours de la grossesse.

I. LES CONSTANTES HEMATOLOGIQUES :

A. Les constantes cytologiques :

Les constantes cyto-hématologiques sont fournies par l'hémogramme ou numération formule sanguine, elle est faite au moyen d'une simple prise de sang puis son analyse pour mesurer le nombre d'érythrocytes, le nombre des leucocytes ainsi que le nombre et le taux de chaque lignée, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite puis calculer le VGM, la CCMH puis la TCMH.

Les méthodes manuelles sont actuellement abandonnées sauf dans certains cas particuliers de décompte manuel des cellules sanguines.

1. La lignée érythrocytaire :

a. Les érythrocytes

L'érythrocyte, encore appelé globule rouge ou hématie, est la cellule sanguine la plus abondante. Il est ainsi nommé à cause de la couleur rouge-rosée qu'il prend à la coloration de May Grunwald Giemsa (MGG), au microscope optique.

Le globule rouge adulte normal, cellule mature de la lignée érythrocytaire, a la forme d'une lentille biconcave. Son diamètre est de $7\mu\text{m}$. C'est une cellule anucléé. Elle prend une coloration rose vif au MGG, avec en son centre, une zone plus claire, appelée centre clair.

La forme particulière du globule rouge lui permet :

- d'avoir une plus grande surface par rapport à son volume que la forme sphérique, ce qui favorise les échanges d'oxygène.

- d'avoir une plus grande déformabilité que la forme sphérique, plus rigide. Ceci permet le passage du globule rouge dans la microcirculation, et en particulier dans les pores des sinus de la rate qui n'ont que 0,5 à 2,5 µm de diamètre.

La forme et la taille des globules rouges sont à l'état normal très homogènes et toute variation traduit une anomalie cellulaire.

Le taux normal des érythrocytes chez la femme non enceinte est de 4-4.510¹²/l [3].

b. L'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est une protéine complexe dont la principale fonction est le transport du dioxygène. Elle se trouve essentiellement à l'intérieur des érythrocytes ce qui leur confère leur couleur rouge. Elle est constituée de quatre globines et de quatre molécules d'hème. Une molécule d'hème est constituée d'un ion fer complexé par une porphyrine. Elle a un rôle double: assurer le transport de l'oxygène et faciliter l'élimination du CO₂.

Les valeurs normales d'Hb chez la femme sont : 12 à 16 g/dL. [3]

c. L'hématocrite:

L'hématocrite (Hte) est le pourcentage relatif du volume des cellules circulant dans le sang par rapport au volume total du sang.

$$\text{Hte exprimé en pourcentage (\%)} = \frac{\text{VGM (femtolitre)} \times \text{GR}}{10}$$

Ce pourcentage correspond au rapport entre le volume qu'occupent les cellules circulantes du sang après centrifugation d'un prélèvement sanguin veineux et le volume centrifugé. Chez la femme, la valeur normale est de 37 à 47% [3].

d. Le volume globulaire moyen (VGM)

Le volume globulaire moyen est une valeur biologique rendant compte de la taille des globules rouges. La valeur du VGM permet souvent de poser le diagnostic étiologique de l'anémie.

$$\text{VGM} = \frac{\text{Hte}}{\text{Nombre des GR}}$$

Le VGM, généralement exprimé en femtolitres (fL=10⁻¹⁵ L), est donc le volume moyen des globules rouges. Sa valeur moyenne est d'environ 80 à 98 fL [3].

e. La Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

C'est le rapport de l'hémoglobine (en grammes pour 100 mL) au volume globulaire total donné par l'hématocrite.

$$\text{CCMH} = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 100}{\text{Hte}}$$

Le résultat correspond au poids d'hémoglobine pour 100 mL de globules rouges. Quel que soit l'âge, la CCMH a une valeur normale comprise entre 32 à 36% [3].

f. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

C'est la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans un globule rouge. Il est déterminé par le rapport entre le taux d'hémoglobine et le nombre de globules rouges. Il est exprimé en picogramme (pg = 10⁻¹²g).

$$\text{TCMH en pg} = \frac{\text{Hgb (g/dl)} \times 10}{\text{Nombre des GR}}$$

La TCMH a une valeur normale comprise entre 27 à 32 pg [3].

2. La lignée leucocytaire :

Les leucocytes ou globules blancs sont des cellules du système immunitaire. Elles sont produites dans la moelle osseuse, et présentent dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes (ganglions, rate, amygdale et végétations adénoïdes et plaques de Peyer) et de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme.

Leurs nombre est normalement entre 4 et 11 Giga/l [3].

Le rôle des globules blancs est multiple :

- La Production d'anticorps.
- La Production de protéine.
- S'attaquer aux parasites de l'organisme et les détruire.
- Augmenter la perméabilité des capillaires sanguins.
- Empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins
- Activer la réaction inflammatoire.
- Déclenchement de réaction allergique.
- Destruction des cellules infectées ou mortes.

On distingue :

a. Les Granulocytes :

Les granulocytes représentent 70% des leucocytes.

- Les Neutrophiles

Les neutrophiles représentent 50 à 70% des granulocytes soit 1,8 à 7,7Giga/l [3]. Ces cellules ont un rôle primordial dans la phagocytose lorsqu'elles rencontrent une cellule étrangère ou infectée.

La phagocytose se déroule juste après la stimulation du neutrophile par un antigène porté par la cellule cible avec l'émission de pseudopodes qui vont entourer la cellule cible, et finir par l'inclure dans le corps cellulaire du neutrophile. Là, des vacuoles contenues dans le neutrophile fusionnent avec la vacuole de phagocytose : leur contenu détruit la cellule cible par un mécanisme toxique. Ce processus entraîne la mort du neutrophile, car elle épuise toutes ses réserves en glucose. La phagocytose est favorisée par la mobilité de ces cellules : elles sont capables de se déplacer dans le sang puis dans les tissus vers les foyers d'infection, où elles sont attirées par chimiotactisme.

- Les Eosinophiles

Les éosinophiles représentent 0.7% des granulocytes soit un taux normal inférieur à 0,5 Giga/l [3]. Ces cellules ont pour rôle la lutte antiparasitaire : ils se fixent sur les parasites, déversent leurs granules qui contiennent des enzymes destinées à les détruire.

- Les Basophiles

Les basophiles représentent 0.3% des granulocytes. Dans ses cellules sont stockées de nombreuses molécules chimiques, et en particulier histamine, sérotonine et héparine. L'histamine et l'héparine servent à empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins, mais aussi à augmenter la perméabilité des capillaires, ouvrant ainsi la voie à la diapédèse.

Le taux normal doit être inférieur à 0.2 Giga/l [3].

b. Les Lymphocytes :

Les lymphocytes représentent 20 à 40% des leucocytes soit 0,9 à 4 Giga/l [3]. Les lymphocytes sont des leucocytes qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire.

En termes de structure et de fonction, on distingue deux lignées lymphocytaires différentes : les lymphocytes B et T.

•Les lymphocytes B

Les lymphocytes B représentent 15% des lymphocytes. Ils ont pour rôle de fabriquer des protéines de la famille des immunoglobulines appelées anticorps : ils sont donc responsables de l'immunité humorale. Il existe deux types de cellule B : Les plasmocytes et les cellules B à mémoire.

•Les Lymphocytes T

Egalement appelés thymocytes ou cellules T. Les lymphocytes T représentent 75% des lymphocytes. Elles sont responsables de l'immunité cellulaire : les cellules (bactéries, cellules cancéreuses) reconnues comme étrangères (c'est-à-dire autres que celles que les cellules T ont appris à tolérer lors de leur maturation) sont détruites par un mécanisme complexe.

Il existe différents types de cellule T : les Lymphocytes Tueur (CD8+), les Lymphocytes Sécréteurs (CD4), les suppresseurs T et les régulateurs T.

c. Les Monocytes

Les monocytes représentent 3 à 7% des leucocytes soit 0,4 à 0,8 Giga/l [3]. Les monocytes sont de grosses cellules du système immunitaire. Leur rôle est de

phagocyter les corps étrangers et de présenter des morceaux de ces corps étrangers sur leurs membranes.

3. Les plaquettes

Un thrombocyte ou plaquette est un élément figuré du sang, formé dans la moelle osseuse suite à une mégacaryopoïèse qui est un ensemble de mécanismes concourant à la formation des plaquettes sanguines à partir de mégacaryocyte après sa fragmentation, les thrombocytes ne sont donc en fait pas des cellules complètes mais uniquement de petits fragments dépourvus de noyau.

Leur durée de vie est d'environ 8 à 10 jours. Le lieu de dégradation des thrombocytes est la rate.

Propriétés majeures des Plaquettes :

- Adhésion et agrégation : hémostase primaire
- Capacité procoagulante : coagulation
- Augmentation de la réaction inflammatoire
- Activation de complexes immuns
- Dissémination métastatiques

Les plaquettes sont un des composants indispensables aux mécanismes hémostatiques par leur interaction avec le vaisseau, par leur participation à la coagulation et à la fibrinolyse et par leur rôle dans la rétraction du caillot.

Le taux normal chez la femme est de 150 à 400 Giga/L [3].

4. La vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation (VS) est le temps nécessaire aux éléments cellulaires sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes) pour

sédimenter librement au bas d'une colonne de sang avec coagulant. Elle est exprimée en hauteur de cellules sédimentées mesurée au bout d'1 heure et de 2 heures (des techniques plus rapides existent actuellement). C'est un élément d'orientation diagnostique, non spécifique mais simple à réaliser, concernant le nombre de globules rouges et leur volume, le taux de certaines protéines, la viscosité du sang.

$$\text{Formule de Miller : VS chez la femme} = \frac{\text{âge (en années)} + 10}{2}$$

La VS selon Sox est inférieure à 20min/h pour les femmes avant 50 ans.

		Valeur normale chez la femme	
La lignée érythrocytaire	Les érythrocytes	4 à 4,5 10 ¹² /L	
	L'hémoglobine	12 à 16 g/dL	
	L'hématocrite	37 à 47 %	
	Le VGM	80 à 98 fl	
	La CCMH	32 à 36 %	
	La TCMH	27 à 32 pg	
La lignée leucocytaire	Les granulocytes	Les neutrophiles	1,8 à 7,7Giga/l
		Les éosinophiles	< 0,5 Giga/l
		Les basophiles	< 0,2 Giga/l
	Les lymphocytes	Les lymphocytes B	0,9 à 4 $\frac{15\%}{75\%}$ Giga/l
		Les lymphocytes T	
		Les monocytes	0,4 à 0,8 Giga/l
Les plaquettes		150 à 400 Giga/L	

Tableau 1: tableau récapitulatif du taux normal des constantes
hématologique chez la femme d'après [3].

B. Les constantes de l'hémostase :

1. L'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui concourent à prévenir et arrêter l'hémorragie, prévenir la thrombose afin de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.

Le processus d'hémostase se déroule classiquement en 3 étapes, initiées simultanément :

- Hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un thrombus blanc : le clou plaquettaire.
- la coagulation consolide le thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des GR (thrombus rouge).

La fibrinolyse, processus limitant, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

2. Les éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules ou de substances originaires de ces cellules. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes.

Les cellules endothéliales stimulées par des cytokines ou des facteurs physico-chimiques, expriment à leur surface une protéine, le facteur tissulaire, qui est associée à des phospholipides membranaires. Ce facteur tissulaire anciennement appelé thromboplastine tissulaire est l'élément déclenchant et le support majeur de la coagulation. Des cellules circulantes, les monocytes, sont également capables d'exprimer le facteur tissulaire sous l'influence de cytokines (IL1, TNF) voire d'endotoxine bactérienne ou de certains antigènes.

Les plaquettes interviennent aussi dans la coagulation. Lorsque la plaquette est activée, les phospholipides anioniques membranaires sont externalisés et serviront de support à la coagulation. Enfin les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables eux aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier.

D'autres cellules peuvent jouer un rôle dans la coagulation : les fibroblastes sont capables d'exprimer le facteur tissulaire; ils synthétisent tout comme les cellules musculaires beaucoup de facteurs impliqués dans la coagulation.

3. Les facteurs de la coagulation:

Les facteurs de coagulation sont le plus souvent des protéines, désignés par des numéros allant de I à XIII.

Principales caractéristiques des facteurs de la coagulation :

-2 formes: Chaque facteur existe sous forme de précurseur inactif et sous forme activée, indiquée par la lettre a.

- Présence de facteurs vitamine K dépendant PPSB (II, VII, IX, X), le rôle de la vitamine k est la formation de résidus gamma carboxylés.

Facteur	Nom
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
III	Facteur tissulaire ou thromboplastine
IV	Calcium
V	Proaccélérine (Facteur labile)
VII	Proconvertine (Facteur stable)
VIII	Facteur Antihémophilique A, Globuline antihémophilique
IX	Facteur Antihémophilique B, composant de la thromboplastine plasmatique, Facteur Christmas.
X	Facteur Stuart-Prower
XI	Antécédent de thromboplastine plasmatique, Hémophilie C, Facteur Rosenthal.
XII	Facteur Hageman.
XIII	Facteur stabilisant la fibrine. Facteur Laki-Lorand.

Tableau 2 : liste de 12 parmi les 20 différents facteurs de la coagulation mis en jeu dans la cascade de la coagulation.

Parmi les facteurs procoagulants, la thrombine joue un rôle essentiel. Elle provient de la prothrombine activée par le facteur Xa. C'est une glycoprotéine formée de deux chaînes polypeptidiques réunies par un pont disulfure.

Par son activité protéasique modulée par les ions Na⁺, elle favorise la coagulation en transformant le fibrinogène en fibrinopeptides et fibrine ainsi qu'en activant le facteur XIII qui devient le XIIIa qui stabilise la fibrine et en activant les facteurs V et VIII qui deviennent Va et VIIIa, notamment au niveau des plaquettes.

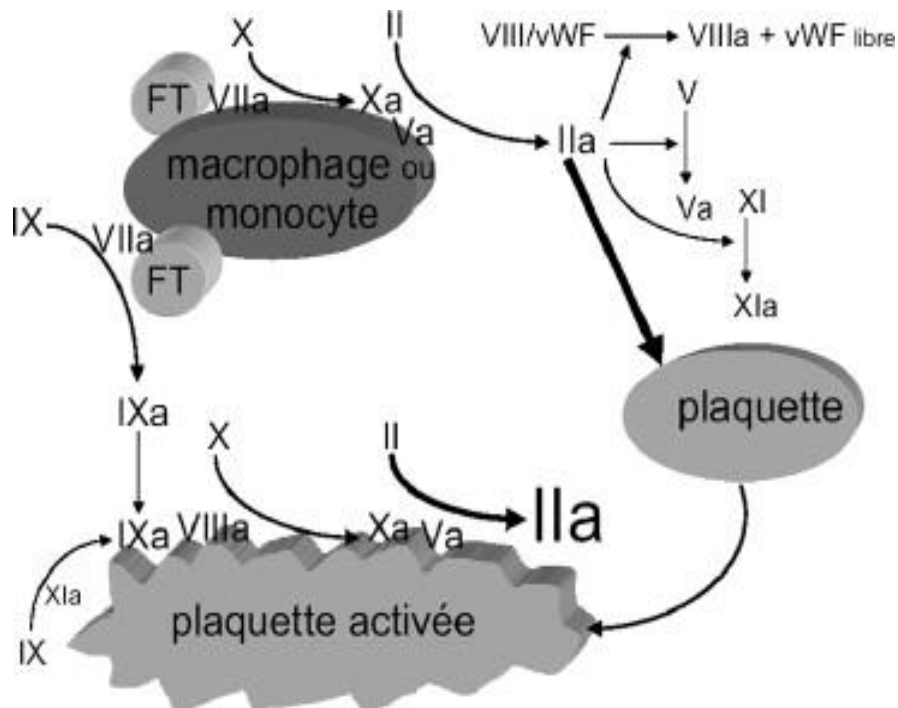


Figure 1 : Schéma moderne de la coagulation [4]

4. Les inhibiteurs de la coagulation

Ce sont 3 glycoprotéines synthétisées par le foie :

- antithrombine AT
- Protéine C (PC) (vitamine K dépendant)
- Protéine S (PS) (vitamine K dépendant)

L' AT a pour rôle la dégradation de : XII a ,XI a ,IX a ,X a., l'activité AT est multipliée par injection d'héparine.

La PC est activée par la thrombomoduline (PC a).

PC a et PS ont pour rôle la dégradation de : VIII a et Va.

5. Le fibrinogène et l'activité fibrinolytique

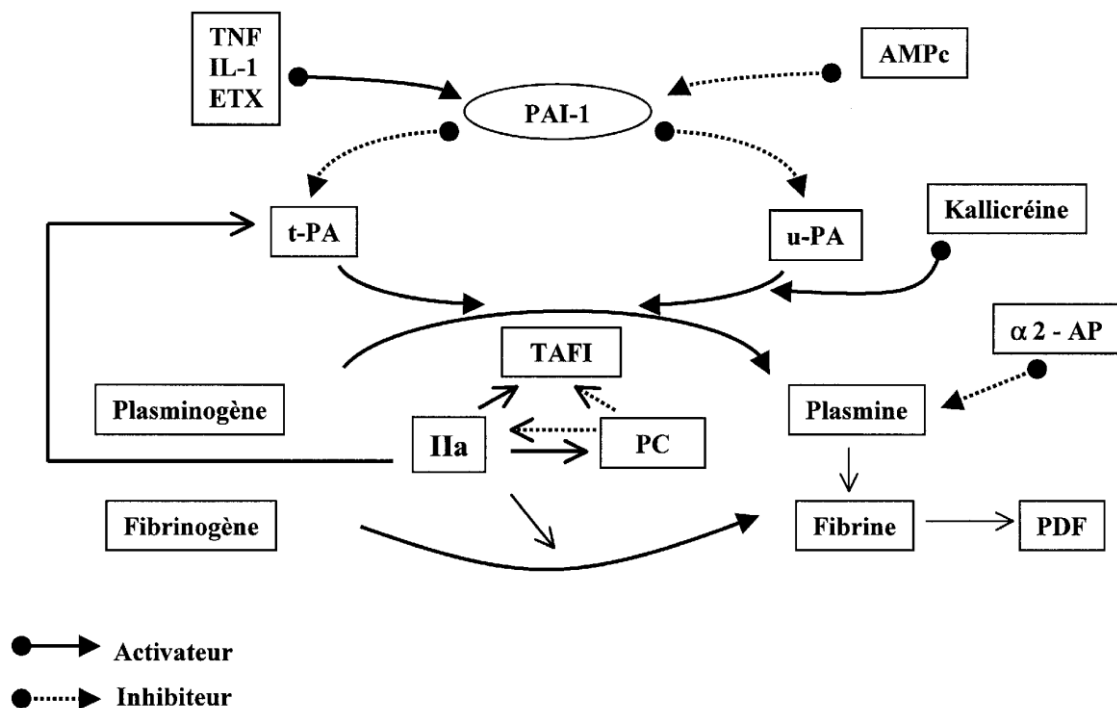


Figure2 : Cascade régulatrice de la fibrinolyse [5].

II. LES VARIATIONS DES CONSTANTES HEMATOLOGIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE :

La grossesse est un état physiologique particulier qui s'accompagne d'importantes variations hormonales conduisant à la modification de nombreux paramètres biologiques parmi lesquels :

Le poids maternel augmente de 12 kg environ, cette augmentation est liée au poids du fœtus, du placenta, du liquide amniotique mais aussi à l'eau extracellulaire (œdème) et à l'accumulation de graisses.

Le métabolisme de base s'élève pour subvenir à l'élévation des besoins énergétiques, estimés à 2 500 Kcal/j [6]. Le métabolisme des hydrates de carbone est augmenté, il y a augmentation de la réponse de l'insuline au glucose (hypertrophie des cellules sécrétantes du pancréas), et insulino-résistance périphérique ce qui explique la fréquence du diabète gestationnel : 1 grossesse sur 5.

La durée de vidange gastrique et du temps de transit intestinal augmente par atonie et compression d'où constipation et météorisme abdominal. Des nausées et des vomissements sont fréquents le 1^{er} trimestre de la grossesse quand le taux du β HCG est élevé. La pression du sphincter inférieur de l'œsophage diminue d'où pyrosis au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

La production de l'albumine par le foie diminue ce qui contribue dans le phénomène d'hémodilution.

Le volume plasmatique et la charge de travail du cœur ainsi que du débit cardiaque augmentent de 50 % à 5 mois ainsi que la FC (80 à 90 b/mn) [6].

La tension artérielle est un peu affectée et diminue légèrement au 2^{ème} trimestre de 15 à 20 mmHg. La baisse de la tension diastolique s'explique par une diminution de 33 % environ des résistances vasculaires artérielles périphériques d'où la tendance à l'hypotension orthostatique [7].

Au fur et à mesure que la grossesse avance, l'utérus chez la femme en décubitus dorsal va comprimer les gros vaisseaux, en particulier la veine cave inférieure. Ceci entraîne une diminution du retour veineux au cœur droit et une hypotension, La pression veineuse dans les membres inférieurs augmente pour la même raison. Cela explique la fréquence des œdèmes observés au niveau des membres inférieurs.

La femme enceinte hyperventile (augmentation de 50 à 60 %) d'où une hypocapnie physiologique. Celle-ci est liée à la sécrétion de la progestérone qui diminue la sensibilité des centres respiratoires. Les femmes enceintes éprouvent une dyspnée physiologique fréquente dès le premier trimestre. Cependant, certaines femmes peuvent éprouver des difficultés respiratoires dans le dernier trimestre de la grossesse quand le fond utérin appuie sur le diaphragme, car il y a alors diminution de la capacité totale [7]. La capacité vitale demeure inchangée mais la capacité respiratoire diminue.

Le débit rénal augmente de 60 %. L'obstruction mécanique et l'effet myorelaxant de la progestérone sur les voies excrétrices cause la dilatation des cavités pyélocalicielles et de l'uretère avec stase surtout à droite. Cependant, du fait d'une réabsorption tubulaire augmentée de l'eau et des électrolytes, le débit urinaire reste inchangé. La dilatation des cavités rénales et des uretères se voit dès la 20^{ème} semaine du fait de l'action relaxante de la progestérone sur le muscle lisse. [6]. On remarque aussi une fréquence des infections urinaires (dépistage indispensable par ECBU).

Les modifications physiques et fonctionnelles de la grossesse entraîne des mouvements affectifs variables ; tantôt agréables avec sentiments de toute puissance, d'exaltation (la grossesse représente une preuve de fertilité), tantôt désagréables avec inconfort et anxiété.

Les modifications hématologiques maternelles sont très importantes, et concernent la plus part des constantes hématologiques, cytologiques et hémostatiques.

A. Les variations cytologiques :

1. Les variations érythrocytaires :

La grossesse cause une augmentation modérée de la masse des hématies qui passe de 1400 à 1600 ml, il s'ensuit une baisse de la numération de 4.5 à 3.7 millions/mm³ [6].

a. L'hématocrite

Pendant la grossesse, l'hématocrite passe de 40 à 34%.

Le volume plasmatique augmente régulièrement dès les premières semaines de la grossesse puis se stabilise jusqu'à la fin de la grossesse. Cette augmentation est plus importante chez les multipares et les grossesses gémellaires. En revanche, l'augmentation du volume globulaire total est retardée et proportionnellement moins importante (figure 1) [8]. L'augmentation du volume plasmatique est d'autant plus importante que le poids et le nombre de fœtus est élevé (48 % pour un fœtus unique, 67 % pour des jumeaux et 96 % pour des triplés).

Par ailleurs, l'augmentation du volume globulaire total est liée à une stimulation physiologique de l'érythropoïèse lors de la grossesse et permet de

couvrir les besoins accrus d'oxygénation, mais reste toutefois limitée par les apports nutritionnels notamment martiaux. Cette augmentation du volume globulaire total étant moins importante (+ 20 à 25 %) que l'expansion du volume plasmatique (+ 30 à 45 %), représentant une expansion volumique de 1200 ~ 1500 ml soit environ 20 ml/kg, il en résulte une baisse de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine par hémodilution [8].

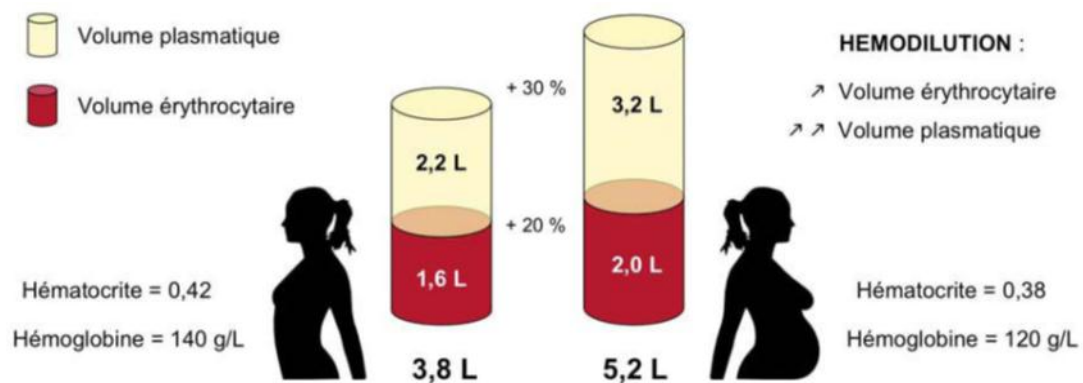


Figure1 : Hémodilution de la grossesse. [8]

L'hémodilution protège en partie la femme enceinte et le fœtus d'une éventuelle hypotension en cas d'hémorragie, on a aussi proposé l'hypothèse que cette hémodilution se produit pour réduire la viscosité du sang, et donc, améliorer la perfusion placentaire [9].

b. Les constantes érythrocytaires (VGM, CCMH, TCMH)

Les valeurs des constantes érythrocytaires restent valables au cours de la grossesse et les seuils d'interprétation habituels ne sont pas modifiés [8] (tableau 2), notons que le volume globulaire moyen (VGM) va s'accroître jusqu'à 120 %

de sa valeur de départ. L'augmentation du VGM sera plus importante en cas de «traitement martial» [10] cette augmentation se fait sous la dépendance de l'érythropoïétine qui va voir son taux augmenter de 25 % pendant la grossesse [11].

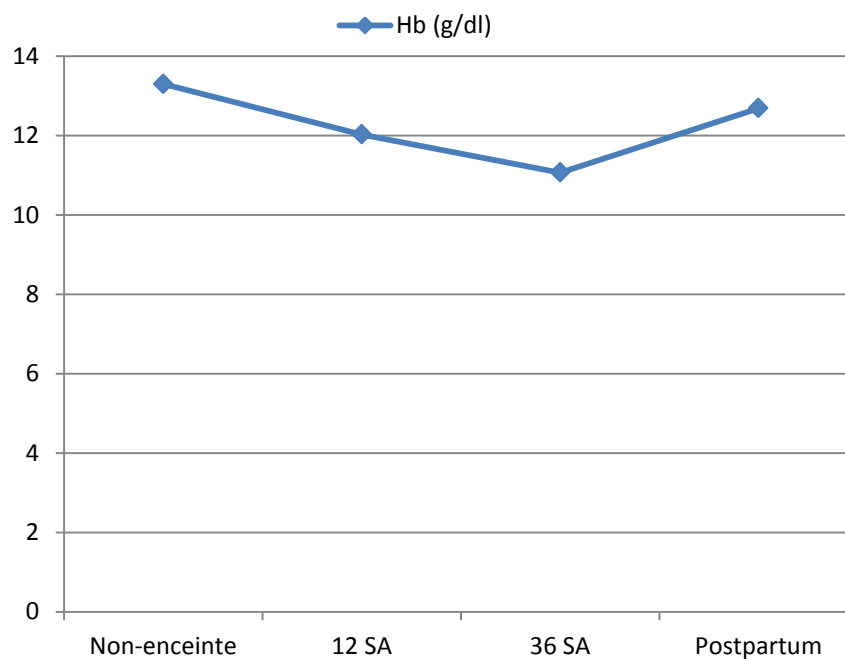
Paramètre	Non-enceinte (SD)	12 SA (SD)	36 SA (SD)	Post-partum (SD)
Nombre de GR (x 10 ¹² /L)	4.688 (0.309)	4.008 (0.247)	3.880 (0.304)	4.493 (0.338)
Hb (g/dl)	13.30 (0.77)	12.03 (0.70)	11.07 (0.84)	12.69 (0.92)
Hte (L/L)	0.3936 (0.0233)	0.3515 (0.0226)	0.3311 (0.0232)	0.3787 (0.0289)
VGM (fL)	83.7 (3.1)	86.2 (3.6)	85.0 (5.3)	84.1 (3.8)
TCMH (pg)	28.39 (1.06)	30.07 (1.16)	28.65 (2.00)	28.23 (1.45)
CCMH (g/dl)	33.75 (0.68)	34.23 (1.13)	33.46 (0.82)	33.47 (0.93)

Tableau 3 : Indices d'hémoglobine et hématies. [11]

c. L'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine baisse par l'effet de l'hémodilution, celle-ci est intensifiée par le volume du plasma qui atteint un sommet dans la 34^{ème} semaine

d'aménorrhée, alors que le volume globulaire continu à augmenter pendant la grossesse [12], donc les valeurs d'hémoglobine les plus basses peuvent être attendues vers la semaine 34. Il s'agit donc de ne pas interpréter une telle modification physiologique comme un signe d'anémie chez une femme enceinte, ce qui justifie l'adoption d'un seuil différent pour la définition de l'anémie lors de la grossesse. En conséquence, le seuil d'anémie chez la femme enceinte est de 11 g/dL durant le premier ou le troisième trimestre et de 10,5 g/dL durant le deuxième trimestre [13].



Graphique 1 : variation du taux d'hémoglobine en fonction des semaines d'aménorrhées chez la femme enceinte. D'après [11]

2. Les variations leucocytaires

Lors de la grossesse, il existe une hyperleucocytose et une polynucléose neutrophile dont les maximums surviennent entre la 30 et la 34^{ème} semaine d'aménorrhée [14]. L'augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles

est le plus souvent modérée et le seuil choisi pour la polynucléose neutrophile ($7\ 000 \times 10^6/L$) reste valable chez la femme enceinte. Cependant le taux de leucocytes peut augmenter jusqu'à 15 Giga/l, surtout à cause de l'élévation des polynucléaires neutrophiles, Il n'existe pas de variation significative de la numération des autres leucocytes au cours de la grossesse [14].

Lors de l'accouchement, la numération des polynucléaires neutrophiles peut augmenter de manière importante jusqu'à 20-25 G/L avec une cinétique rapide de croissance et de décroissance [8].

I – Intervalles référence à 95 %

Période de gestation	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Troisième trimestre
Globules blancs ($10^9/L$)	5,7 – 13,6	6,2 – 14,8	5,9 – 16,9
Poly. neutrophiles ($10^9/L$)	3,6 – 10,1	3,8 – 12,3	3,9 – 13,1
Poly. éosinophiles ($10^9/L$)	0 – 0,6	0 – 0,6	0 – 0,6
Poly. basophiles ($10^9/L$)	0 – 0,1	0 – 0,1	0 – 0,1
Lymphocytes ($10^9/L$)	1,1 – 3,5	0,9 – 3,9	1 – 3,6
Monocytes ($10^9/L$)	0 – 1	0,1 – 1,1	0,1 – 1,1

Tableau 4 : Intervalles de référence à 95 % des principaux paramètres leucocytaires au cours de la grossesse [8].

3. Les variations plaquettaires

Une thrombopénie est observée au cours de 10% des grossesses définie par une numération plaquettaire $<150\ 000/mm^3$ [17,18].

La thrombopénie gestationnelle est la plus fréquente représentant 74 % des cas de thrombopénie gravidique [19] caractérisée par une diminution physiologique modérée du nombre des plaquettes variant de 7,3 % à 11,6 % entre le cinquième mois et le terme [20,21] avec absence de signes hémorragiques actuels ou antérieurs à la grossesse, une numération plaquettaire normale en début de grossesse et se normalise dans un délai de 2 à 12 semaines en post-partum [22].

La thrombopénie gestationnelle est probablement due à une dilution par augmentation du volume plasmatique, ou à un phénomène compensatoire du à une destruction plaquettaire maximale pendant le troisième trimestre, comme en témoigne l'augmentation du volume plaquettaire moyen [23]. Elle s'accompagne d'une hyperréactivité plaquettaire à divers agents agrégants, liée à une synthèse accrue de thromboxane A₂ [24]. L'innocuité tant pour la mère que pour le fœtus de cette affection est communément acquise, l'absence de retentissement maternel et fœtal justifie l'abstention thérapeutique. Seule une surveillance régulière de la numération plaquettaire est recommandée [25,26,27].

4. Modifications de la vitesse de sédimentation

Elle est nettement accélérée pouvant atteindre 50 mm à la première heure. Cette accélération est due à l'augmentation du fibrinogène et des globules des globules rouges ainsi qu'à l'hémodilution. Augmentation des valeurs de la VS à la première heure : 30-90 mm. Cette augmentation est expliquée par une élévation du taux plasmatique du fibrinogène mais son intérêt dans la grossesse est limité [28].

B. Les variations des constantes de l'hémostase :

La grossesse s'accompagne d'un certain nombre de modifications physiologiques de la coagulation et de la fibrinolyse, La grossesse normale est associée à des modifications allant dans le sens d'une hypercoagulabilité et d'une hypofibrinolyse avec globalement une augmentation des activités procoagulantes, une diminution des inhibiteurs naturels et de l'activité fibrinolytique.

	Augmentation	Diminution	Non modifié
Facteurs procoagulants	Fibrinogène, Facteur Facteurs V, VII, XI VIII, IX, X		
Protéines anticoagulantes	Thrombomoduline soluble	Protéine S	Protéine C Antithrombine
Protéines adhésives	Facteur Willebrand		
Protéines de la fibrinolyse	PAI-1, PAI-2	t-PA	
Anticorps antiphospholipides (aPL)			APLs

Tableau5 : modifications des paramètres de l'hémostase au cours de la grossesse [29].

Ce phénomène plurifactoriel, lié à des modifications hémodynamiques et vasculaires, protège les femmes d'une hémorragie pouvant être fatale au moment de la délivrance [23] et aide au maintien de la fonction placentaire [29].

1. Modifications des facteurs de coagulation

Paramètres	Semaines de grossesse			Post-partum		
	11-15	26-30	36-40	1 semaine	8 semaines	> 12 semaines
Fibrinogène (g/l)	3,6 (2,6-5,2)	3,8 (2,6-5,4)	4,4 (2,9-6,2)	4,6	2,6	2,7
Facteur VIII (%)	122 (53-283)	188 (67-528)	212 (75-570)	213	86	109
VWF (%)	133 (56-313)	210 (80-492)	376 (133-1064)	351	93	78
Facteur VII (%)	111 (60-206)	158 (75-332)	171 (87-336)	104	94	91
Facteur X (%)	103 (62-169)	126 (74-203)	127 (72-208)	101	91	92
Facteur V (%)	93 (46-188)	82 (34-195)	85 (39-184)	98	80	84
Facteur II (%)	125 (70-224)	120 (73-214)	115 (68-194)	110	106	107

VWF : facteur Willebrand.

Tableau 6 : Paramètres de la coagulation augmentant ou restant stables pendant la grossesse et le post-partum [23].

Les taux de fibrinogène et des facteurs VII, X, VIII et Willebrand (VWF) augmentent progressivement au cours de la grossesse, avec un taux de multiplication par deux pour le fibrinogène et le facteur VIII, et par trois pour le VWF [29].

Le taux des facteurs VIII et VWF augmente tout en maintenant un rapport VWF: Ag/VIII entre 1 [30], et 1,5 [31].

Par ailleurs, l'augmentation des taux des facteurs VII et X, pouvant atteindre 120 à 180 %, est responsable du raccourcissement du temps de Quick observé à mi-grossesse et jusqu'au terme [32]. Les taux des facteurs V et II ne varient pas pendant la grossesse, alors que le taux du facteur XI diminue modérément de 20 à 30 %. Le facteur XIII, facteur stabilisant la fibrine, stable ou augmenté en début de grossesse, diminue ensuite, atteignant 50 % à terme [33].

2. Modification des inhibiteurs physiologiques de la coagulation

L'antithrombine voit une baisse modérée, de 15 % environ, dans les dernières semaines de grossesse. Cette diminution pourrait être le témoin de la formation physiologique de thromboses intervilleuses placentaires [34]. L'évolution de la protéine C est plus complexe, avec une augmentation au deuxième trimestre, suivie d'une diminution au troisième, puis d'une nouvelle augmentation dans le post-partum [23].

Dès les premières semaines de grossesse, les concentrations de protéine S totale et protéine S libre atteignent des niveaux inférieurs aux valeurs normales observées chez des femmes ne prenant pas d'œstroprogestatifs [29]. Son association à l'augmentation des facteurs VIII, IX et X est responsable d'une résistance à la protéine C activée acquise de la grossesse, s'accroissant jusqu'au terme et plus prononcée chez les femmes ayant un déficit héréditaire en protéine S [23].

La thrombomoduline, glycoprotéine membranaire de la paroi endothéliale des vaisseaux et des trophoblastes placentaires, voit le taux de sa forme soluble plasmatique augmenter en fin de grossesse [29].

3. Modification du système fibrinolytique

La capacité fibrinolytique diminue progressivement au cours de la grossesse, pour être minimale au troisième trimestre [32]. Cette hypofibrinolyse est en relation avec une augmentation du plasminogène parallèle à celle du fibrinogène, associée à une diminution de libération du t-pA et à une augmentation de ses inhibiteurs PAI-2, découvert originellement dans le placenta, et aussi du PAI-1 [30].

Le taux des D-dimères plasmatiques, qui devrait diminuer du fait de l'hypofibrinolyse, augmente progressivement tout au long de la grossesse pour atteindre des chiffres allant jusqu'à 1 000-1 200 ng/ml au terme (taux normal inférieur à 500 ng/ml) [35]. Cette augmentation est en fait le témoin de la formation excessive de caillots de fibrine, par excès de thrombine, entraînant une fibrinolyse réactionnelle physiologique [35]. La production accrue de thrombine est maximale en fin de grossesse et contribue à la prévention de l'hémorragie de la délivrance [23], elle est associée à une augmentation significative et progressive des marqueurs d'activation de la coagulation (fragments 1 et 2 de la prothrombine, D-dimères plasmatiques) dont les taux sont multipliés par trois à huit au troisième trimestre [24].

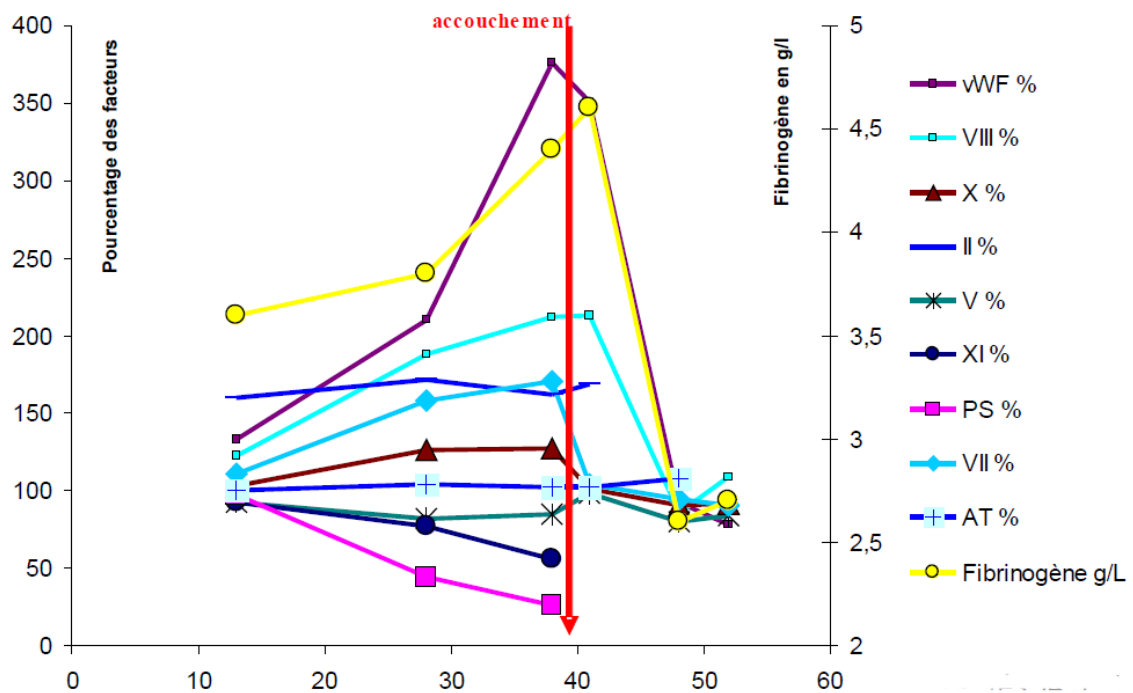
Au final, il existe un équilibre entre hémostase et fibrinolyse, mais cet équilibre peut être rompu plus facilement qu'en dehors de la grossesse, en fait, La thrombose survient dans 50 à 60 % des cas avant l'accouchement (la moitié des cas durant le dernier trimestre) et 40 à 50 % des cas dans les 6 semaines qui suivent l'accouchement [36].

Des causes mécaniques propres à la grossesse majorent l'hypercoagulabilité : il existe une stase augmentée due à une hypervolémie, une compression des vaisseaux (veine iliaque commune et veine cave en particulier) par l'utérus gravide. Enfin, on note une distension veineuse, en particulier des veines para-utérines pendant la grossesse et dans le post-partum et une diminution du tonus veineux [36].

L'augmentation du risque thrombotique est maximale dans le post-partum immédiat et perdure pendant au moins 6 semaines [32]. Ce risque accru de thrombose est lié à la correction rapide de la thrombopénie, conjointement à

l'accentuation du déficit en protéine S et à la persistance d'un taux élevé de VWF [37]. Dans le même temps, les taux des facteurs de coagulation se normalisent (en 3 à 6 semaines en moyenne), ainsi que l'activité hypofibrinolytique qui se normalise 30 minutes après la délivrance [23].

Ainsi, le pic d'activité procoagulante, proplaquettaire et hypofibrinolytique survient immédiatement après la séparation du placenta et persiste pendant les 3 heures qui suivent, objectivée par une importante augmentation du taux des D-dimères [32].



Graphique 2: variation du pourcentage des facteurs et de la concentration en fibrinogène en fonction des semaines avant et après l'accouchement [38].

C. Les variations pathologiques :

Les principales variations pathologiques sont :

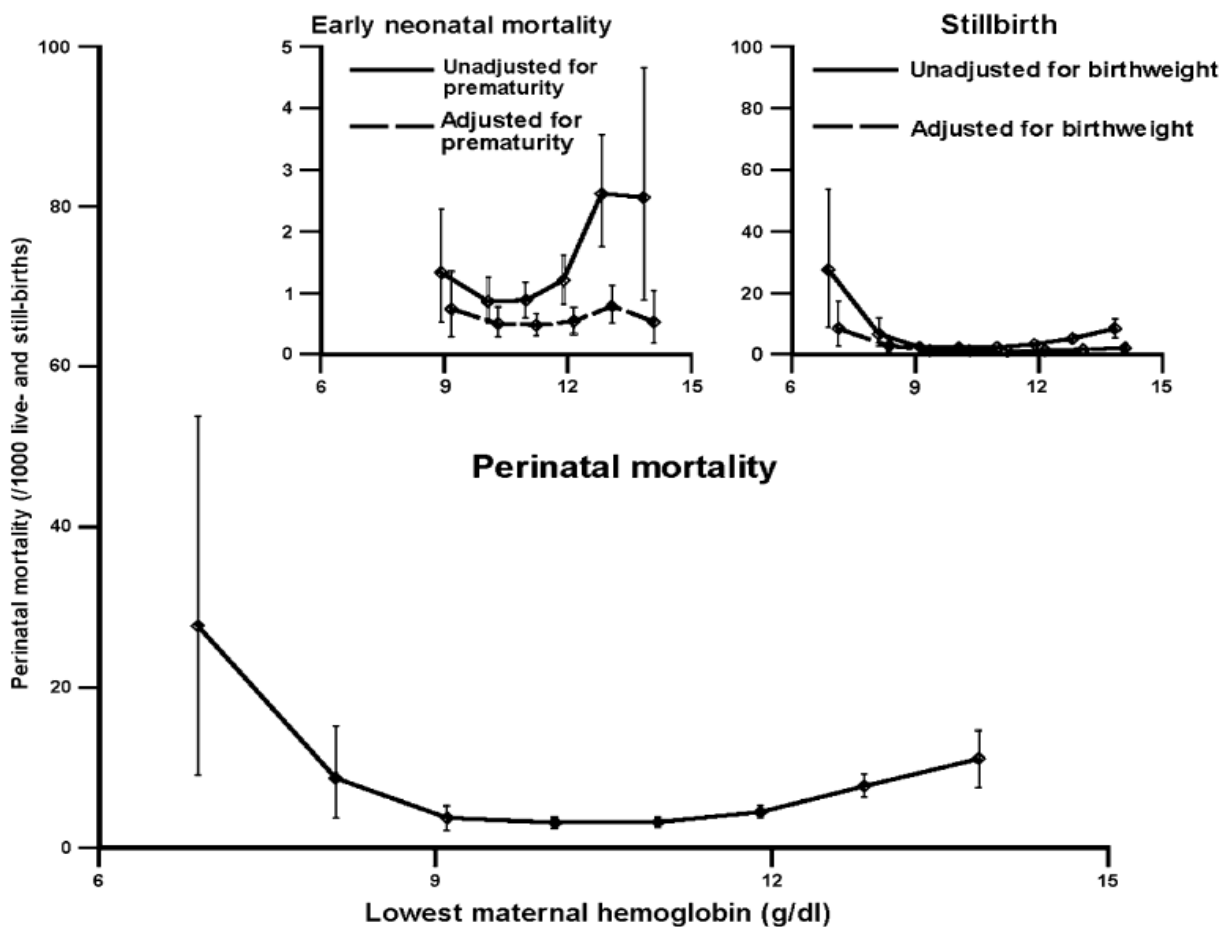
1. Les anémies

L'anémie est définie par une diminution de la concentration de l'hémoglobine circulante au-dessous des valeurs limites considérées comme normales et fixées par l'OMS en fonction de l'âge, du sexe et de l'état physiologique. Pour la femme adulte non enceinte elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 (g/dL) et pour la femme enceinte elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dL durant le premier ou le troisième trimestre et de 10,5 g/dL durant le deuxième trimestre [13].

La prévalence des anémies augmente régulièrement au cours de la grossesse de 2 % au premier trimestre à 10 % au dernier. Le niveau socio-économique et l'origine ethnique sont les principaux facteurs de risque d'anémie gravidique [8], ainsi que les grossesses répétées ou multiples.

Dans une étude dont le but était de déterminer l'association entre la mortalité périnatale et la concentration de l'hémoglobine maternelle en utilisant la concentration d'hémoglobine la plus basse enregistrée au cours de la grossesse [39], les résultats indiquent que le taux de mortalité néonatale précoce et le taux des enfants mort-nés est associés à ces valeurs d'hémoglobine, comme le montre le graphique : le modèle est en U avec le taux de mortalité le plus bas associé à des valeurs entre 9 et 11g /dl de l'hémoglobine la plus basse enregistrée, tous les taux de mortalité ont augmenté régulièrement et considérablement au-dessus de 11g/dl et au-dessous de 9g/dl (Graphique 3), ces résultats concordent avec les résultats d'autres recherches qui ont trouvé un taux de naissances prématurées et

de nouveau-nés en sous poids élevé chez les femmes ayant les taux d'hémoglobine les plus élevés [40]. En effet la limite supérieure de la concentration d'hémoglobine est de 14g/dL [41], un taux plus élevé d'hémoglobine peut révéler alors une expansion insuffisante du volume plasmatique, ce qui augmente le risque d'hypertension maternelle et de retard de croissance in utero [42].



Graphique 3 : la mortalité périnatale en fonction de la concentration d'hémoglobine la plus basse enregistrée au cours de la grossesse. [39]

L'anémie ferriprive est la première cause d'anémie gravidique. Quarante-vingt-dix-neuf pour cent d'anémie de grossesse sont dus à un manque de fer mis en évidence par un MCV bas [40].

On estime qu'environ 20 % des femmes enceintes dans les pays industrialisés ont des carences en fer, alors que leur nombre est bien plus important dans les pays en voie de développement [43]. Au Maroc 48% des femmes enceintes présentent une anémie par carence martiale [44].

Une anémie par carence martiale est suspectée à l'hémogramme devant un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL, une hypochromie (TCMH < 27 pg et/ou CCMH < 320 g/L) et une microcytose (VGM < 80 fL). Une légère thrombocytose réactionnelle est parfois associée. Le diagnostic de carence martiale repose sur un effondrement de la ferritine sérique, l'augmentation de la transferrine ou plus spécifiquement par l'augmentation des récepteurs solubles de la transferrine. Toutefois, la ferritine diminue progressivement lors de toute grossesse car le fer est redistribué physiologiquement du pool des réserves vers un pool fonctionnel mobilisé par la stimulation de l'érythropoïèse [8]. Ainsi, la majorité des femmes enceintes ont un taux de ferritine sérique bas sans pour autant présenter une anémie ou en développer une ultérieurement [42]. En revanche, la microcytose et l'hémoglobine abaissée permettent de suspecter une véritable carence lorsque l'hémoglobino-synthèse est bloquée par le manque de fer [8].

Le métabolisme du fer est modifié au cours de la grossesse et les besoins en fer sont accrus chez la femme enceinte du fait de l'augmentation de l'érythropoïèse et des besoins fœtaux qui varient de 200 à 300 mg ; ces besoins sont doublés en cas de grossesse gémellaire [45]. En revanche, la consommation

en fer est limitée car il n'y a plus de menstruations et l'absorption du fer est accrue, les réserves maternelles sont mobilisées pour assurer un équilibre. Cependant, un déséquilibre se crée en cas de carence martiale antérieure à la grossesse, en cas de saignements et lors des grossesses multiples.

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 ostrogénique ; celui de la ferritine, s'il augmente lors du 1^{er} trimestre, chute aux 2^e et 3^e trimestres [45].

Une supplémentation habituelle en fer est prescrite aux femmes enceintes généralement le deuxième trimestre bien que celle-ci soit un sujet controversé.

Une étude récente [46] a examiné l'efficacité de la supplémentation en fer pendant la grossesse chez des femmes enceintes anémiques concernant la fréquence des complications de la grossesse et les résultats chez les nouveaux nés ; Les nouveau-nés de femmes enceintes anémiques non supplémentées avaient un âge gestationnel considérablement plus court et un taux de naissance prématurée plus élevé. Un taux de naissance prématurée plus bas a été trouvé chez les nouveaux nés de femmes enceintes anémiques avec supplémentations en fer pendant le premier trimestre de grossesse ce qui prouve que la supplémentation des femmes enceintes anémiques en fer a un avantage considérable.

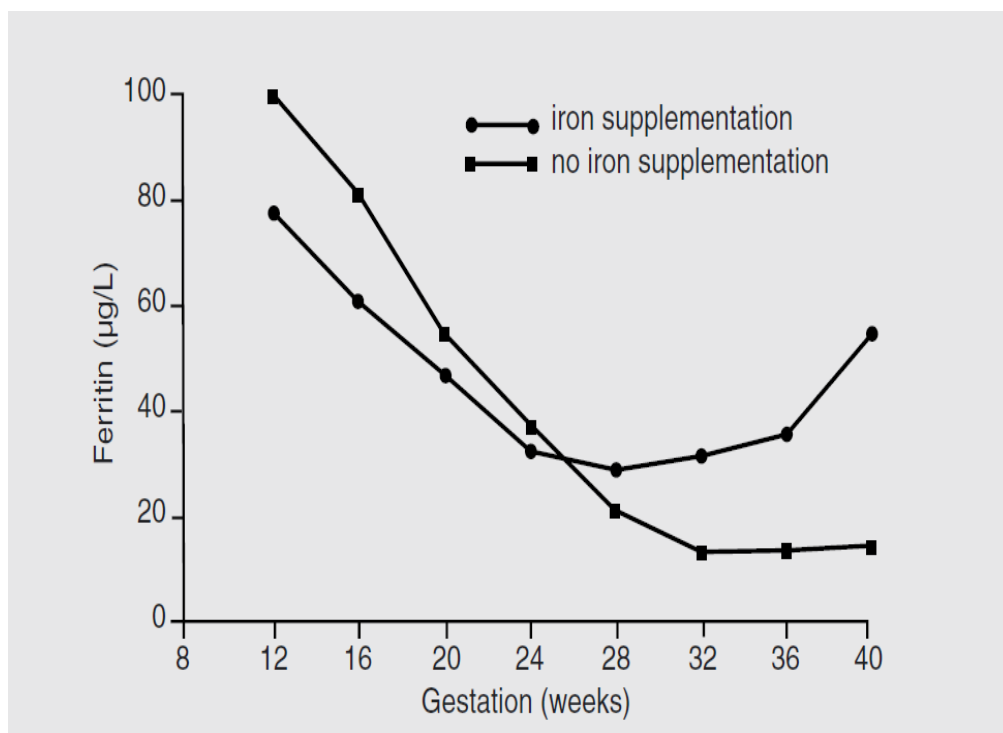
Résultats à la naissance	Traitement			
	Sans		Avec fer	
	(N=214)		(N=1576)	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD
Âge Gestationnel quantitatif (Sem)	38.9	2.3	39.3	2.1
Poids de naissance (g)	3234	545	3267	482
Catégorique	No.	%	No.	%
Naissance prématurée	32	15.0	168	10.7
Poids de naissance bas	16	7.5	70	4.4

Tableau7: résultat à la naissance de la supplémentation en fer [46].

Toutefois, les études cliniques portant sur l'intérêt de la supplémentation en fer systématique chez la femme enceinte n'incluent vraisemblablement pas suffisamment de critères cliniques et biologiques pertinents dans leur méthodologie pour juger de son efficacité selon une méta-analyse récente [46]. En effet la supplémentation en fer pour des femmes ayant de bonnes réserves en fer peut produire une augmentation de naissances prématurées [48].

Plusieurs études suggèrent que la supplémentation habituelle des femmes n'est pas recommandée sauf en cas d'anémie avérée [39,49,50]. La prise de fer sous forme de suppléments nutritionnels peut même se révéler dommageable pour la grossesse et n'améliore pas nécessairement le taux de mortalité périnatale [50], en revanche une anémie par carence martiale préexistante ou se manifestant en début de grossesse augmente les risques d'accouchement prématuré et de naissance d'un enfant de faible poids [48] ou de retard de croissance in utero grave entraînant des carences fœtales diverses notamment neuro-développementales et doit donc être corrigée .

La diminution du stock de fer aura lieu que l'on donne ou non un complément, mais cette diminution est plus accentuée chez les femmes non supplémentées comme le montre le graphique 4.



Graphique 4 : Résultat d'un complément en fer dès le début de la grossesse.

Les patientes reçoivent 60 mg de sulfate ferreux [11].

Des valeurs d'Hb la plus basse entre 9 et 11 g/dl chez une population de femmes bien nourries indique plus probablement une bonne réponse à la grossesse qu'une vraie anémie par manque du fer. Le fait que le poids à la naissance soit élevé et la mortalité périnatale basse quand l'Hb est entre 9 et 11 g /dl est souvent surprenant pour ceux qui utilise l'originale définition de l'OMS qui définit l'anémie durant la grossesse à une concentration d'Hb inférieur à 11g/dl [9].

Cependant dans le monde en voie de développement le manque en fer sévère avec échec d'expansion du volume du plasma est capable de donner des valeurs d'hémoglobine la plus basse semblables mais avec des résultats néfastes pour le fœtus [9].

Le volume corpusculaire moyen peut être un meilleur indicateur de la déficience maternelle en fer, mais cela nécessite plus d'études prospectives [51].

Une anémie par carence en folates peut se révéler pendant la grossesse. La diminution des folates sériques est en partie due à l'hémodilution gestationnelle, mais traduit surtout un catabolisme de l'acide folique considérablement accru au cours de la grossesse. En effet, on considère qu'au moins un tiers des femmes parturientes a un taux de folates érythrocytaires abaissé dès le début de la grossesse [52].

Un tableau biologique associant une anémie arégénérative et macrocytaire avec un VGM > 100 fL et une leuconeutropénie ou thrombopénie est en faveur d'une carence vitaminique, le meilleur critère de carence reste le dosage des folates érythrocytaires [8].

Une carence de cette vitamine retentit en particulier sur l'hématopoïèse et augmente significativement l'incidence des défauts de fermeture du tube neural et peut induire un retard de croissance intra-utérin sévère et différentes malformations lors des premières semaines après la conception [8].

La supplémentation en acide folique est recommandée en prévention primaire en période périconceptionnelle dès le désir de grossesse et prévient la survenue des défauts de fermeture du tube neural [52].

2. Les variations pathologiques des leucocytes

Il existe des situations de variations pathologiques de la numération des leucocytes qu'il faut différencier des variations physiologiques :

La numération des leucocytes est significativement augmentée chez les femmes présentant une pré-éclampsie sévère par rapport aux femmes enceintes menant une grossesse normale [15].

L'augmentation des polynucléaires neutrophiles en cas de tabagisme est proportionnelle à la quantité de cigarettes fumées, l'impact d'un tabagisme passif lors d'une grossesse sur les paramètres de l'hémogramme est moins bien étudié [8].

Des variations significatives de la leucocytose (polynucléose et lymphocytose) peuvent être observées également après des efforts physiques ou dans les situations de stress. Un léger repos permet dans la plupart des cas un retour à des valeurs usuelles [14].

L'augmentation franche des polynucléaires neutrophiles évoque avant tout une infection bactérienne. La prise en charge biologique requiert un ionogramme avec créatininémie et un hémogramme qui révèle alors l'existence

d'une polynucléose neutrophile marquée dans un contexte de syndrome inflammatoire avec CRP élevée [8].

Une hyperlymphocytose supérieure à 4 Giga/L avec une population lymphoïde typiquement d'allure hétérogène sur le frottis, évoque un syndrome mononucléosique qui est rare mais grave en période gestationnelle [8].

Des modifications des leucocytes peuvent évoquer des hémopathies malignes dont l'incidence au cours de la grossesse est estimée entre 1/103 et 1/104 naissances [16].

3. Les thrombopénies pathologiques:

La survenue d'une thrombopénie au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse doit faire craindre dans tous les cas le développement d'une maladie obstétricale sévère : pré-éclampsie et/ou HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver function tests, Low Platelet count) [27] qui représentent 21% des cas de thrombopénie observée au cours de la grossesse [22].

Les critères diagnostiques de la pré-éclampsie sont l'association d'une hypertension artérielle (pression artérielle systolique >140 mmHg et/ou diastolique >90 mmHg) et d'une protéinurie > 0,3 g/24 h après la 20e semaine d'aménorrhée. La thrombopénie est présente dans 50 % des cas [56]. Elle est associée aux formes sévères et peut être le premier signe à apparaître [27,54]. La physiopathologie complexe de la pré-éclampsie paraît dominée par une placentation anormale via un défaut d'invasion de la circulation maternelle utérine par les cellules trophoblastiques, responsable d'une ischémie placentaire secondaire [54].

La pré-éclampsie expose la mère et le fœtus à des complications graves incluant l'hématome rétro-placentaire, l'éclampsie, la coagulation intra vasculaire disséminée CIVD, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'insuffisance rénale aiguë, les hémorragies viscérales, la perte fœtale la prématurité [53] avec un taux de mortalité de l'ordre de 5 à 6 % [55].

Le traitement de ces 2 affections reste à ce jour l'extraction fœtale associée aux mesures symptomatiques visant à stabiliser l'état maternel [53,54,55].

Le Purpura thrombopénique immunitaire PTI représente 4% des cas et est la cause la plus fréquente de thrombopénie au premier trimestre de la grossesse [53]. Son incidence est de 1 à 2 pour 1000 grossesses [27].

La thrombopénie résulte de la destruction périphérique des plaquettes par les macrophages tissulaires, principalement au niveau splénique et hépatique, via la reconnaissance par leur récepteur Fcγ des anticorps IgG (immunoglobulines G) dirigés contre divers antigènes plaquettaires [56]. Le diagnostic différentiel entre un PTI et une thrombopénie gestationnelle TG peut être particulièrement difficile quand la thrombopénie est découverte au deuxième trimestre de la grossesse et qu'elle reste modeste, $>100\ 000/\text{mm}^3$ [27]. La connaissance d'une thrombopénie et/ou de signes hémorragiques cutanéomuqueux antérieurs à la grossesse orientera vers son diagnostic, mais seule la normalisation de la numération plaquettaire en post-partum, dans un délai maximal de 12 semaines, permet d'affirmer le diagnostic de TG par rapport à celui de PTI [22]. Les manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses sont observées pour des chiffres plaquettaires compris habituellement entre 10 000 et 30 000/ mm^3 tandis que le risque d'hémorragie viscérale apparaît essentiellement sous le seuil de 10 000 plaquettes/ mm^3 [56],

le risque d'hémorragie sévère dont l'hémorragie intracrânienne est faible, < 1 % et ce, quel que soit le mode de délivrance [22,26,56].

La corticothérapie est habituellement le traitement de première ligne, utilisé à la dose initiale de 1 mg/kg/j .Les immunoglobulines intraveineuses sont associées d'emblée en présence de signes de gravité incluant un syndrome hémorragique sévère et une thrombopénie <20000/mm³ [27,56].

En l'absence de réponse à la corticothérapie et/ou aux immunoglobulines IV, une splénectomie reste envisageable, permettant comme dans la population générale une rémission du PTI dans 75 % des cas [27,56].

III. LES VARIATIONS IMMUNO-HEMATOLOGIQUE :

A. Les mécanismes de la tolérance immunologique fœto-placentaire

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) appelé système HLA (human leucocyte antigens) permet la reconnaissance du soi et du non soi. Le système HLA est un ensemble de gènes localisés sur le bras court du chromosome 6 qui code pour des protéines réparties en plusieurs classes. Il est multigénique et multiallélique, ce qui implique une grande variété dans les possibilités de combinaisons entre les individus.

La moitié des gènes de l'embryon lui sont apportés par le pronucléus paternel, il présente à la surface de ses cellules des protéines HLA différentes de celles de sa mère. Il constitue donc du «non soi» pour le système immunitaire de la mère. Ce phénomène peut être assimilé à une greffe semi-allogénique et le fœtus devrait être alors éliminé s'il n'existait pas des mécanismes de protection.

De nombreux facteurs interviennent dans la tolérance fœto-maternelle et se mettent en place au moment de l'implantation.

Le trophoblaste est l'interface fœto-maternelle qui possède des caractéristiques tout à fait particulières [57,58];

Il n'exprime pas les complexes classiques d'histocompatibilité (complexe HLA-A, -B,-C) complexe majeur d'histocompatibilité qui est un complexe de gènes encodant les molécules de surface cellulaire nécessaires pour la présentation des antigènes aux cellules T et pour le rejet des greffes. En revanche, après l'implantation, il présente des antigènes d'histocompatibilité monomorphes de type HLA G invariables entre individus de la même espèce.

L'antigène HLA-G, exercerait à la fois une fonction antivirale, une fonction immunosuppressive et des fonctions de type non immunologique impliqués dans de nombreux phénomènes de tolérance, ainsi les cellules trophoblastiques ne peuvent être identifiées comme étrangères par les lymphocytes T et elles échappent à leur action.

La progestérone augmente l'expression du gène HLA-G in vitro à travers son récepteur. Cet effet peut être, au moins en partie, exercé à travers l'activation de la transcription de gène HLA-G.

Les cellules NK natural killer macrophages tueurs très nombreuses dans la muqueuse utérine, qui ont une action sur les cellules dépourvues de marqueurs HLA classiques, sont inhibées grâce à leur récepteur KIR qui se lie spécifiquement au HLA-G ;

En plus le trophoblaste exprime des molécules qui le protègent de l'action lytique du complément.

Les cytokines libérées localement sont plutôt de nature anti-inflammatoire et correspondent à un profil Th2, ce qui permet une modulation de l'implantation.

Enfin, la présence de lymphocytes T régulatrices (possédant des CD4+ CD25+) synthétisant des molécules immunomodulatrices participe également à créer un environnement favorable au développement du fœtus.

Ces mécanismes complexes sont particulièrement efficace, il serait intéressant de s'en inspirer pour la mise en place d'une tolérance immunologique dans d'autres cadres pathologiques, tels que la transplantation d'organe ou la greffe de cellules allogéniques.

B. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires :

Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires restent d'actualité du fait de leur persistance et du fait des progrès considérables dans les méthodes de prise en charge.

La découverte de tous les gènes qui codent pour les groupes sanguins érythrocytaires qui permet de déterminer dans le plasma maternel le groupe sanguin du fœtus dès la 10^e semaine de gestation et l'évaluation du taux d'hémoglobine par la mesure de la vélocité du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne (PSC-ACM) par doppler a permis de s'affranchir de la ponction du liquide amniotique destinée à calculer l'indice de Liley. Enfin la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 par injection de gammaglobuline anti-RH1 dans un délai de 72 heures après l'accouchement et le renforcement de celle-ci par l'injection de gammaglobuline anti-RH1 à la 28^e semaine de grossesse chez les femmes RH -1 et sans anticorps anti-RH1 [59].

Malgré la généralisation des mesures de prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 par immunoprophylaxie depuis les années 1970, 40 ans plus tard, ses complications n'ont pas disparu, cependant ils ont diminué du fait de la diminution du nombre de gestations par femme et la généralisation de la prévention anti-RH1.

En revanche, toutes les études révèlent une augmentation relative et absolue des allo-immunisations non anti-D à savoir anti-K, anti- E et anti-c.

1. Définitions :

a. Le système ABO

Définit à la fois par les antigènes érythrocytaires, Ag A et Ag B, et les anticorps sériques, Anti A et Anti B, toujours présent quand l'antigène correspondant est absent.

Les antigènes A et B sont répartis sur :

- les hématies,
- les autres cellules sanguines leucocytaires et plaquettaires,
- les autres tissus sauf le tissu conjonctif et le système nerveux,
- ainsi que dans les sécrétions.

Les anticorps A et B sont sous forme d'Ig M complet s'agglutinant en milieu salin, naturels c'est à dire présents sans immunisation antérieure, et réguliers présents de façon constante chez les sujets ne possédant pas l'antigène correspondant.

b. Les systèmes immunitaires :

(a) Le système Rhésus

Ce système est constitué de deux gènes contigus RHD et RHCE présents sur le chromosome 1.

Chaque gène comporte 10 exons. On compte à ce jour 49 antigènes (RH1 à RH56), dont seulement 23 ont été impliqués dans des maladies hémolytiques du nouveau-né, et plus de deux cents variantes génétiques.

Le gène *RHD* code pour la protéine D (RH1) qui confère le groupe Rh positif (RH : 1) au sujet qui la possède.

Les individus ne possédant pas le gène *RH-D* sont donc Rh1 négatif (RH -1).

Le second gène *RHCE* porte les antigènes C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5) en formant quatre combinaisons CE, Ce, cE, ce.

Les antigènes du système Rh sont complètement développés à la naissance.

Les anticorps anti-Rh sont les plus fréquents des anticorps irréguliers et ce sont le plus souvent des IgG.

Les anticorps impliqués sont par ordre décroissant : anti-RH1 (anti-D), anti-RH3 (anti-E), anti-RH4 (anti-c), anti-RH2 (anti-C), anti-RH5 (anti-e), anti-RH8 (anti-Cw). . . avec un risque majeur en présence d'anti-RH1 ou d'anti-RH4 qui représentent respectivement 35 et 37 % des anticorps immuns et 88 et 8 % des IFM graves nécessitant un traitement transfusionnel in utero ou à la naissance [60].

(b) Les autres systèmes immunitaires :

(a) Le système Kell

Ce système est codé par un gène unique sur le chromosome 7. Il comporte 19 exons dont les variantes nucléoniques uniques (SNP) sont à l'origine des 27 antigènes du système Kell.

Ces deux antigènes déterminent trois phénotypes : KK (KEL : 1,-2), Kk (KEL : 1,2) et kk (KEL : -1,2). Ces antigènes sont complètement développés à la naissance. Les anticorps sont le plus souvent immuns et de type IgG.

(b) Le système Duffy

Ce système est codé par un gène unique sur le chromosome 18. Il comporte 11 exons dont les variantes nucléotiques uniques (SNP) sont à l'origine des 2 antigènes du système Kidd : JK1 et JK2.

Il existe donc deux allèles JK1 (Jka) et JK2 (Jkb) responsables de trois phénotypes courants : Jk(a+b+) (JK : 1,2), Jk(a-b+) (JK : -1,2) et Jk(a+b-) (JK : 1,-2).

Ces antigènes sont complètement développés à la naissance et les anticorps sont immuns et de type IgG.

(c) Le système MNSs

Ce système est constitué de deux gènes contigus codant pour les glycophorines A et B, le gène GYPA et le gène GYPB sont présents sur le chromosome 4.

Le gène GYPA comporte 7 exons et celui de GYPB en comporte 6. On compte à ce jour 43 antigènes (MNS1 à MNS 43) dont seulement 16 ont été impliqués dans des maladies hémolytiques du nouveau-né.

Ces antigènes sont bien développés à la naissance. Les anticorps anti-MNS1 (anti-M) et anti-MNS2 (anti-N) sont généralement des anticorps naturels de type IgM (ils peuvent parfois avoir un caractère immun) alors que les anticorps anti-MNS3 (anti-S) et anti-MNS4 (anti-s) sont immuns et de type IgG.

c. La physiologie immunitaire au cours de la grossesse :

(a) La formation des anticorps maternels :

Les anticorps pouvant entraîner une incompatibilité fœto-maternelle (IFM) résultent d'une allo-immunisation par voie transfusionnelle ou trans-placentaire. Ils doivent être de nature IgG, avoir une concentration élevée, une affinité suffisante pour l'antigène et être aptes à activer les récepteurs Fc des macrophages [59].

i. Immunisation transfusionnelle

Les transfusions de sang incompatible ont un potentiel d'immunisation très élevé.

Ainsi une seule injection provoque la formation d'anticorps dans presque 50% des cas, que ce sang soit introduit par voie intraveineuse au cours d'une transfusion plus ou moins abondante ou même qu'il soit injecté en quantité minime par voie intramusculaire [60].

Un tel mode d'immunisation explique que la maladie hémolytique puisse être observée dès la première naissance, ce qui n'est pas le cas dans l'immunisation par voie transplacentaire.

ii. Immunisation transplacentaire

L'allo-immunisation transplacentaire résulte chez une femme enceinte du passage dans l'organisme maternel des hématies fœtales possédant l'antigène étranger. Ce passage a lieu par hémorragie transplacentaire. Le volume de sang fœtal nécessaire pour induire une immunisation varie selon les individus. Il est en moyenne de 0,1 ml mais chez certains sujets particulièrement sensibles, un apport d'un volume bien plus réduit évalué à moins de 0,05 ml a pu être suffisant. [61].

La réponse primaire est faible et tardive, elle est la conséquence du passage de ces hématies étrangères à l'organisme maternel et reconnues comme telles. Les anticorps ne sont décelables dans le sérum maternel que plusieurs mois après l'accouchement du premier enfant, en fait le pourcentage de femmes immunisées s'élève entre 4 et 9 % en fonction du volume de l'hémorragie fœto-maternelle au moment de l'accouchement. En l'absence de prévention, le pourcentage de femmes immunisées atteint 20 % dès la deuxième grossesse incompatible [61].

Lors d'une grossesse ultérieure avec un fœtus Rh positif, les quelques hématies traversant le placenta sont suffisantes pour déclencher une réponse immunitaire, cette fois rapide et massive. La mère produit alors des anticorps en grande quantité. Il s'agit d'IgG, possédant des structures particulières sur le fragment Fc de leur chaîne lourde, leur conférant la propriété de traverser activement le placenta [62].

(b) Le mode d'action des anticorps sur l'organisme de l'enfant

Seuls les anticorps maternels de nature IgG sont capables de franchir la barrière placentaire. Ce transfert est précoce (à partir du deuxième mois), mais peu important avant le quatrième mois, actif et réalisé via les récepteurs pour le Fc des IgG situés sur la face maternelle du trophoblaste.

Tout d'abord, les anticorps maternels vont se fixer sur les antigènes spécifiques de la surface des hématies fœtales, Il se produit une phagocytose, suivie d'une lyse des hématies fœtales sensibilisées par les anticorps IgG via les récepteurs Fc des IgG [59].

2. L'allo-immunisation fœto-maternelle aux systèmes immunitaires :

La séquence des évènements se déroule selon les étapes suivantes :

- 1) passage d'hématies fœtales à travers le placenta ;
- 2) réponse immunitaire primaire maternelle ;
- 3) réponse immunitaire secondaire, habituellement lors d'une grossesse ultérieure ;
- 4) passage des IgG à travers le placenta et fixation sur les hématies fœtales ;
- 5) Déclenchement de la maladie hémolytique du nouveau-né avec ses conséquences pour le fœtus ou pour le nouveau-né.

a. L'allo-immunisation dû à l'antigène RH1

L'allo-immunisation RH résulte chez une femme RH- du passage dans l'organisme maternel des hématies fœtales possédant l'antigène RH1.

Elle cause la maladie hémolytique du nouveau-né MHNN.

Historiquement et statistiquement, 10 à 12 % des couples sont constitués par une mère Rh 1 négatif et un père Rh 1 positif et en l'absence de toute mesure de prophylaxie, 60 à 70 % des nouveau-nés présentent des signes de maladie hémolytique.

Actuellement, la diminution du nombre de gestations par femme et la généralisation de la prévention anti-RH1 en a fait diminuer la fréquence de façon notable [61].

Lorsque le fœtus est ABO-compatible, une immunisation vis-à-vis de l'antigène RH 1 est observée chez 1% des primigestes mais elle est habituellement extrêmement faible et tardive [62].

L'incompatibilité ABO entre la mère et l'enfant protège en partie contre l'incompatibilité Rhésus, la survenue de l'immunisation anti-Rh est très significativement différente (1 contre 10) entre les femmes dont le fœtus est incompatible dans le système ABO [64]. Cette différence est due à la destruction des hématies incompatibles avant qu'elles puissent immuniser la mère. Il est probable que la séquestration hépatique (liée au type d'anticorps anti-A fixant le complément) des hématies ABO incompatibles les met à l'abri des systèmes de reconnaissance pour l'antigène RH1, la séquestration des hématies RH1 incompatibles s'effectuant généralement dans la rate. L'antigène serait ainsi artificiellement détourné de l'organe compétent [60].

b. L'Allo-immunisation fœto-maternelle aux antigènes différents de RH1

Peuvent être ainsi en cause les antigènes du système rhésus autre que RH1 et les antigènes des systèmes Kell, Daffy, Kidd, MNSs. Chaque fois que l'enfant est porteur d'un antigène que ne possède pas la mère. L'incompatibilité devient réelle quand le fœtus porte l'antigène cible des anticorps maternels.

L'immunogénicité de l'antigène:

- D > kell > E > c > Fya > Jka > e > C > Ss [63].

L'allo-immunisation anti-c représente 2% des immunisations rhesus [64].

L'immunisation anti-Kell est la plus fréquente après l'immunisation Rhésus. L'anticorps anti-Kell est relativement fréquent, cette immunisation apparaît 65 fois pour 100 survenues de l'immunisation anti-D. Cependant la maladie hémolytique due à l'immunisation anti-Kell apparaît 3 fois pour 100 maladies hémolytiques liées à l'immunisation anti-RH1 [65].

Cela s'explique par l'origine de l'immunisation anti-Kell majoritairement transfusionnelle, et la faible importance de l'antigène Kell chez les pères (9 %). L'anticorps anti-Kell est potentiellement dangereux. Cependant, seulement 5 % des enfants de mère immunisée contre l'antigène Kell sont atteints de maladie hémolytique sévère [65].

L'immunisation anti-Duffy, anti-Kidd, anti-M ou anti-S sont rares et peu sévères [65].

c. Conséquences physiopathologiques chez le fœtus et le nouveau-né :

(a) L'anémie

Apparition d'une anémie de type hémolytique avec signes de régénération d'abord médullaire puis extra-médullaire, celle-ci se situant essentiellement au niveau du foie et de la rate.

L'hyperhémolyse chez le fœtus peut être suffisamment grave pour amener la mort in utéro dans les derniers mois de grossesse.

Cette anémie est à l'origine d'une asphyxie, celle-ci avec acidose augmente l'hypertension artérielle pulmonaire avec diminution du débit pulmonaire artériel, facteurs impliqués dans la pathogénie de la détresse respiratoire idiopathique [61].

L'hémolyse pourrait également être à l'origine de l'hyperinsulinisme secondaire à l'hyperplasie des îlots de Langerhans observée chez ces nouveau-nés chez lesquels le risque d'hypoglycémie est bien établi [63].

Les désordres hématologiques fréquents chez ces nouveau-nés résultent en général, soit d'un déficit fonctionnel hépatique induisant ainsi une diminution des facteurs dépendant de la vitamine K, soit d'une coagulation intravasculaire disséminée [61].

(b) L'hydropsfœtalis [61]

L'hématopoïèse aberrante va créer au niveau des organes des anomalies anatomo-pathologiques avec en particulier au niveau du foie des altérations dégénératives des hépatocytes et des lésions de surcharge biliaire et ferrique. L'hépatosplénomégalie induit un certain degré d'hypertension portale et d'obstruction veineuse ombilicale avec retentissement sur le placenta. A l'œdème placentaire, avec diminution de la perfusion placentaire, se surajoute une diminution de la capacité de synthèse hépatique ; ces deux faits vont entraîner une hypoprotéïnémie avec hypoalbuminémie qui vont contribuer à l'apparition de l'œdème et de l'ascite.

Finalement œdèmes et épanchements devenant extrêmes aboutissent à l'hydros fœtales (ou anasarque fœto-placentaire).

L'hydrothorax souvent présent dans ce cas, va par compression, entraîner une hypoplasie pulmonaire. Ainsi chez le fœtus, le rôle du dysfonctionnement hépatique semblerait important dans le développement d'un état d'anasarque et cela pourrait expliquer que des fœtus soient hydropiques avec des taux d'hémoglobine relativement conservés et que d'autres ne soient pas hydropiques avec des taux d'hémoglobine inférieurs à 5 g/dl.

(c) L'hyperbilirubinémie et l'ictère nucléaire

La bilirubine libre, pendant la vie intra-utérine, est éliminée par voie transplacentaire. Après la naissance, cette fonction est assurée par le foie de l'enfant, or celui-ci présente une insuffisance fonctionnelle liée à son état d'immatunité, la bilirubine libre s'accumule dans l'organisme de l'enfant, imprègne les centres nerveux et provoque des lésions neurologiques souvent

irréversibles correspondant au tableau clinique de l'ictère nucléaire. Celui-ci survient en général à partir du deuxième ou troisième jour et provoque soit la mort de l'enfant soit, en cas de survie, de graves séquelles neuro-psychiques [60].

Une augmentation du taux de bilirubinémie non liée à l'albumine, une diminution de l'albuminémie, majorent le risque d'ictère nucléaire en particulier lors de l'hypo protéinémie, l'acidose, l'anoxie, l'hypercapnie, fréquemment rencontrées dans les cas de maladie hémolytique grave [61].

L'allo-immunisation anti c est identique à l'incompatibilité anti-D, elle donne un ictère intense et une anémie sévère [64].

L'allo-immunisation anti-E cause un risque fœtal moins grand, mais peut causer une anémie secondaire sévère [64].

Pour les autres systèmes, les mécanismes conduisant à l'anémie fœtale ne sont cependant pas les mêmes que dans l'immunisation Rhésus.

L'évolution de la maladie anti-Kell est beaucoup plus variable que celle de la maladie anti-RH1. Il existe une hémolyse fœtale d'origine immunogène dans le cas de la maladie anti-Kell.

L'alloimmunisation anti-Kell se manifeste rarement par une hémolyse post-natale et reste la plupart du temps asymptomatique. Cependant, dans le cas où la maladie s'exprimera, la symptomatologie se traduit souvent par une anémie fœtale précoce ou peut se révéler par une mort fœtale in utero inexplicée [65].

Le pronostic fœtal dépend de la possibilité de transmission par le père de l'antigène concerné, et en cas d'immunisation, la gravité de l'atteinte fœtale dépend de la spécificité de l'anticorps, de son affinité et de sa concentration dans l'organisme fœtal.

L'appréciation de l'atteinte fœtale met en œuvre des techniques invasives et potentiellement dangereuses pour le fœtus [65].

L'immunisation anti-Duffy, anti-Kidd, anti-M ou anti-S sont rares et peu sévères [64].

d. Dépistage de l'allo-immunisation :

Pour l'immunisation anti-RH1 le dépistage commence par la détermination du typage érythrocytaire ABO-RH-KEL1 qui doit être réalisé au troisième mois et au sixième ou septième mois de la grossesse puis la recherche d'agglutinines irrégulières RAI [59].

Le dépistage de l'allo-immunisation dépend du statut immunologique de la mère.

(a) RAI

La RAI doit être programmée au moins à deux reprises (premier et sixième ou septième examens prénatals) chez les femmes enceintes de phénotype RH1 et sans antécédent transfusionnel et au moins à quatre reprises (premier, quatrième, sixième et septième examens prénatals) chez les femmes enceintes de phénotype RH1 avec antécédent transfusionnel et chez les femmes de phénotype RH-1 , ainsi qu' à l'accouchement chez les femmes de phénotype RH-1 avant l'injection d'« immunoglobuline anti-RH » et chez toutes les femmes quel que soit leur phénotype RH en cas de besoin transfusionnel [59].

La RAI doit être réalisée sur des échantillons de sang veineux prélevés depuis moins de 72 heures, dont un au minimum sur tube sec sans anticoagulant et un sur tube avec anticoagulant (EDTA).

Pour mettre en évidence l'ensemble des anticorps anti-érythrocytaires, une technique de laboratoire est obligatoire : le test de Coombs indirect à l'antiglobuline ; une autre méthode est recommandée : un test enzymatique en «deux temps» (papaine de préférence). Ces deux techniques étant réalisées à +37 °C : en cas de RAI positive, on procède à l'épreuve d'identification des anticorps irréguliers, sans attendre l'examen prénatal ultérieur [66].

(b) L'identification des anticorps irréguliers antiérythrocytaires

Elle est obligatoire lors de RAI positive, car elle détermine la spécificité du ou des anticorps présents. En cas de présence d'anticorps irrégulier(s) susceptible(s) d'entraîner des accidents d'incompatibilité fœto-maternelles, une nouvelle programmation des RAI, avec identification et titrage et/ou dosage pondéral, doit être effectuée jusqu'à l'accouchement : toutes les deux à quatre semaines, à partir de trois mois de grossesse, lorsqu'il s'agit d'un anti-D (RH1), d'un anti-Kell (KEL1), d'un anti-c (RH4) [66].

Il existe aussi des examens immuno-hématologique de dépistage non obligatoire tel :

- Détermination des groupes sanguins du père pour le ou les antigènes correspondant aux anticorps maternels [59].
- Détermination des groupes sanguins du fœtus dans le plasma maternel, Cette modalité de détermination représente une avancée notoire de ces 20 dernières années qui va s'imposer à l'avenir et permet l'étude de l'ADN fœtal qui se trouve en très faible quantité dans le plasma maternel par la technique de PCR en temps réel [59,63,67].

- Mesure de la bilirubinémie [56] : la présence de bilirubine dans le liquide amniotique se traduit par une augmentation de la densité optique à 450 nm (indice de Liley).

Le diagnostic des autres immunisations est rarement posé du fait que se sont seulement les femmes rhésus négatif qui, lors de grossesses, sont l'objet d'une recherche systématique d'anticorps irréguliers.

C'est donc presque toujours devant un nouveau-né issu d'une mère de groupe rhésus positif et présentant un ictère précoce que va se poser le diagnostic. Ce dernier ressemble au diagnostic de l'alloimmunisation due à l'antigène D avec quelques différences ;

Le phénotypage du père pour connaître le caractère homozygote ou hétérozygote est important pour la prise en charge des mères immunisées contre ces antigènes. Comme la plus part de la population est négative pour ces antigènes, on peut éviter de plus amples investigations. Par exemple pour l'antigène Kell, 91%, de la population est négative [68].

Il n'existe pas de possibilité d'estimation pondérale des anticorps anti-Kell comme pour d'autres anticorps, tels l'anticorps anti-RH1. Contrairement à l'immunisation anti-RH1, la sévérité de l'atteinte fœtale n'est pas liée au titrage des anticorps maternels, cela rend difficile la détermination d'un seuil à partir duquel une amniocentèse est indiquée. Cependant une élévation du titrage est un signe spécifique d'hémolyse fœtale [67].

Le génotypage fœtal est actuellement validé pour l'antigène D mais ne l'est pas encore pour le Kell [69].

Les particularités physiopathologiques de l'immunisation anti-Kell rendent l'utilisation du diagramme de Liley très délicate du fait de la corrélation moins fiable de l'indice optique 450 avec l'anémie fœtale [65].

e. Surveillance de l'allo-immunisation :

*(a) Méthodes d'évaluation du risque hémolytique in utero :
[59,66,70]*

Le risque d'hémolyse in utero est estimé par l'étude des antécédents obstétricaux et surtout celle des anticorps dont le titre et la concentration augmentent généralement de façon significative en cours de grossesse, si le fœtus est incompatible.

Quelle que soit sa spécificité, tout anticorps IgG de titre supérieur ou égal au 1/16e ou de concentration supérieure ou égale à 0,7 g/ml (pour les anti-RH) peut entraîner une anémie fœtale.

L'étude des anticorps comporte le titrage en TIA et le dosage pondéral.

- Le titrage

Le titrage des anticorps est obligatoire pendant la grossesse. Il consiste à tester le plasma ou le sérum ainsi que ses dilutions géométriques de raison 2, vis-à-vis d'hématies possédant l'antigène correspondant à l'anticorps identifié de façon extemporanée.

La technique de référence est le TIA technique tube, en utilisant des hématies natives en solution saline 0,15 M. Cet examen doit être pratiqué dès la douzième SA.

Le seuil dangereux est fixé au 1/16e pour les anti-RH1. Quant aux anti-RH4, ils peuvent être dangereux en dépit d'un titre inférieur.

- Le dosage pondéral

Le dosage pondéral applicable à l'ensemble des anti-RH, se fait avec une technique d'agglutination automatisée et permet d'exprimer la concentration en mg/ml de ces anticorps IgG.

- L'association dosage pondéral et titrage

L'association dosage pondéral et titrage des anticorps, permet une meilleure appréciation du risque d'immunohémolyse in utero car l'activité fonctionnelle d'un anticorps dépend de sa concentration et de son affinité. A concentration égale, un anticorps ayant un titre puissant entraîne un risque hémolytique majeur in utero, alors qu'un anticorps de titre faible n'entraîne pas de risque anténatal grave (à l'exception de l'anti-RH4). L'association de ces deux examens permet aussi de limiter les gestes invasifs que représentent les ponctions de liquide amniotique et de sang fœtal, de mieux préciser le moment où il faudra les pratiquer et de détecter les réactivations qui se produisent dans environ 50 % des cas de grossesses incompatibles, et de façon imprévisible quant au moment et à l'intensité. C'est pourquoi ces examens doivent être réalisés dès le début de la grossesse et reprogrammés régulièrement tous les mois jusqu'à la vingtième SA puis tous les 15 jours au-delà, voire toutes les semaines en cas d'immunisation sévère.

Le taux des anticorps est relativement bien corrélé au risque hémolytique. Les valeurs de titre et concentration doivent par ailleurs être interprétées par rapport au terme de la grossesse.

Dans tous les cas, ce sont les méthodes biologiques d'évaluation du risque hémolytique qui permettent de définir le mode de prise en charge de la grossesse qui consiste en :

- Une simple surveillance biologique du titre des anticorps et de la concentration des anti-RH, associée à des méthodes non invasives d'évaluation de l'atteinte hémolytique fœtale : échographie, mouvements fœtaux, rythme cardiaque fœtal et plus récemment le doppler au niveau des artères cérébrales ;
- Une surveillance biologique associée à la mesure de la bilirubinamnie après amniocentèse à partir de la dix-huitième SA quand le titre et la concentration excèdent respectivement 1/16e et 1 mg/ml ;
- Un accouchement provoqué en cas d'atteinte fœtale moyenne ;
- Des transfusions in utero lorsque l'atteinte fœtale est sévère.

(b) Bilan biologique postnatal [66,71,72]

•*Diagnostic immunohématologique d'incompatibilité* : Test de Coombs direct positif, présence de l'antigène cible et élution positive de l'anticorps maternel sur les hématies du nouveau-né.

•*Hémogramme* : Processus hémolytique régénératif : anisocytose, sphérocytose, hyperleucocytose et érythroblastose à 100 000/ μ l.

•*Dosages de bilirubine* : L'hyperbilirubinémie non conjuguée dans le sang du cordon peut atteindre 170 μ mol/l (normale < 20 μ mol/l). Le seuil de concentration à partir duquel un risque d'ictère nucléaire apparaît est de 340 μ mol/l : ce seuil diminue en fonction de l'importance des handicaps associés (grande prématurité, acidose, atteinte neurologique).

Si le diagnostic prénatal n'a pas été fait, il serait nécessaire de faire :

- Un examen du sang de la mère : préciser le groupe sanguin, le rhésus, la présence d'agglutinines irrégulières anti-rhésus dont il faut chercher le titre et la spécificité.
- Un examen du sang du père : le groupage confirmera celui de l'enfant et peut être utile pour l'étude de la spécificité des anticorps maternels.

f. La prévention [62,73]

La prévention contre les allo-immunisations concerne l'antigène RH1, pour les autres incompatibilités il n'existe pas de prophylaxie.

La prévention spécifique de l'allo-immunisation contre l'antigène RH1 doit être impérativement mise en œuvre chez toute femme RH -1 non immunisée anti-RH1 accouchant d'un enfant RH1.

L'injection d'immunoglobulines anti-RH1 doit être effectuée dans les 72 heures au plus tard suivant l'accouchement ; ces immunoglobulines sont fabriquées à partir de plasmas issus de donneurs immunisés contre l'antigène RH1.

Elle doit être aussi appliquée impérativement chez toute femme RH-1 non immunisée anti-RH1 après :

- toute fausse couche du premier trimestre ou intervention volontaire de grossesse, quelles que soient la date et les circonstances ;
- avortement tardif ;
- grossesse extra-utérine ;
- interruption médicale de grossesse ;

- biopsie de trophoblaste ;
- amniocentèse ;
- ponction de sang fœtal ;
- cerclage du col ;
- version par manœuvre ;
- mort in utero ;
- intervention pelvienne ;
- réduction embryonnaire ;
- placenta prævia ;
- métrorragies ;
- traumatisme abdominal.

Des nouvelles recommandations du Collège national des gynécologues-obstétriciens français consistent désormais en une prévention anténatale systématique par injection IM de 300mg d'immunoglobulines anti-RH chez toute femme enceinte RH :-1, dont le phénotype RH du fœtus est connu ou présumé RH1, non immunisée anti-RH1 à 28 SA.

La généralisation de la prophylaxie a constitué un progrès décisif, mais 30 ans plus tard, les résultats sont loin d'être totalement satisfaisants.

La raison majeure n'est pas une efficacité insuffisante du traitement, mais une prévention qui n'est pas qualitativement et quantitativement correctement appliquée.

En plus, il existe une pénurie internationale en plasma riche en anticorps anti-RH1 puissant et l'utilisation d'anticorps monoclonaux n'est pas encore actuellement « opérationnelle ».

3. L'Allo-immunisation fœto-maternelle aux antigènes A ou B : [60,74,75]

Cette affection s'oppose à la précédente par :

- Sa fréquence lorsqu'on la recherche systématiquement,
- Sa bénignité habituelle, elle ne se révèle le plus souvent que par un ictère néo-natal très discret et spontanément réversible.
- Les incertitudes de son diagnostic sérologique car, si l'immunisation maternelle aux antigènes A ou B est fréquente et facile à mettre en évidence, il est beaucoup plus difficile par contre de prouver son rôle dans l'apparition de l'ictère néo-natal.

a. Physiopathologie

Chez la mère d'un enfant qui présente une maladie hémolytique néo-natale AB, il est mis en évidence, à côté des anticorps « naturels », des anticorps anti-A (ou anti-B) dits de type immun de nature yG-globulinique relativement fréquents dans le sérum de sujets normaux (de 5 à 10 %).

Ils proviennent chez la femme enceinte :

- soit d'une allo-immunisation fœto-maternelle par voie transplacentaire, survenant au cours même de la grossesse, en relation avec le transfert d'hématies incompatibles de l'enfant à la mère, par exemple passage d'hématies fœtales A chez une mère O (ce qui est de-

- loin la conjonction la plus fréquente) : le mécanisme de l'immunisation est alors superposable à celle due à l'antigène Rh;
- soit d'une hétéro-immunisation antérieure à la grossesse : les stimulations immunitaires sont dues au contact de l'organisme avec des substances ubiquitaires ayant une communauté antigénique avec les substances A ou B : vaccins, sérums, extraits tissulaires d'usage thérapeutique mais plus souvent sans doute micro-organismes, aliments d'origine végétale ou animale. La fréquence de ce processus rend compte du fait que la maladie hémolytique néonatale AB atteint aussi bien le premier-né que tout autre enfant de la fratrie, cette hétéro-immunisation n'est en général que passagère, les anticorps « immuns ne persistant que pendant un ou deux ans.
 - Par ailleurs, les femmes O immunisées fabriqueraient plus facilement des IgG, contrairement aux femmes A ou B qui ne produiraient que des anticorps de type IgM. Ce fait rendrait compte de ce que la maladie hémolytique néonatale AB se rencontre essentiellement chez des femmes de groupes O (les enfants étant A ou, plus rarement, B).

Dans l'incompatibilité ABO l'hémolyse est modérée, parmi les raisons de ceci la neutralisation partielle des anticorps par les cellules endothéliales vasculaires et les tissus de l'enfant qui possèdent l'antigène de groupe A (ou B) alors que l'antigène Rhésus n'est porté que par les hématies; ainsi que la fixation imparfaite des anticorps sur les hématies, qui serait due à la nature des anticorps mais plus encore à la quantité faible d'antigène A (ou B) portée par les hématies du nouveau-né , ceci expliquerait la négativité fréquente du test de Coombs direct dans ces cas; il est néanmoins parfois possible d'éluer par la chaleur les anticorps fixés sur les hématies.

b. Aspects cliniques

Les anticorps anti-A (ou anti-B) de nature IgG qui pénètrent dans l'organisme de l'enfant ne provoquent qu'une hémolyse relativement modérée, ce qui explique l'absence de formes graves de la maladie. Celle-ci ne se révélera qu'après la naissance, par un ictère précoce, souvent d'intensité tellement discrète que la maladie passera inaperçue et guérira spontanément.

c. Diagnostic

Le diagnostic ne peut être envisagé qu'après la naissance de l'enfant. En effet, le diagnostic prénatal est inutile puisque, en l'absence de troubles graves prénataux, l'accouchement prématuré n'a pas à être envisagé, le diagnostic est surtout illusoire puisque la présence d'anticorps anti-A (ou anti-B) immuns dans le sérum de la mère est un fait trop banal pour impliquer l'existence d'une maladie hémolytique néo-natale AB.

L'éventualité d'une maladie hémolytique néo-natale AB sera donc envisagée chez un nouveau-né présentant un ictère inhabituel par sa précocité et son intensité. Le diagnostic biologique passera par les étapes successives suivantes :

- Elimination d'une maladie hémolytique néo-natale de type Rh.
- -Mise en évidence d'une incompatibilité de groupe ABO entre la mère et l'enfant.
- -Découverte dans le sang de la mère d'anticorps immuns anti-A (ou anti-B).
- Mise en évidence des anticorps dans le sang du nouveau-né.

d. Prise en charge

La prophylaxie de l'incompatibilité dans le système ABO, n'est pas possible, les ictères néonataux liés à ce type de conflit immunologique, généralement moins sévères, demeurent fréquents.

Depuis quelques années les données validant l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses dans le traitement de ces incompatibilités s'accumulent. La revue de la littérature montre que leur utilisation précoce chez les nouveau-nés atteints d'ictère par allo-immunisation érythrocytaire permet, sans effet indésirable, une diminution significative du nombre d'exsanguino-transfusions ainsi qu'une réduction significative de la durée de la photothérapie et de l'hospitalisation. Les données concernant l'augmentation du risque de transfusion tardive qu'elles occasionneraient sont controversées.

C. Allo-immunisation fœto-maternelle leucocytaire et plaquettaire :

L'allo-immunisation fœto-maternelle contre les antigènes leucocytaires et plaquettaires à un schéma général identique à celui, bien connu de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-rhésus et les différentes étapes ont pu en être facilement retrouvées. La fréquence d'une telle immunisation paraît encore très variable en fonction des techniques et de l'origine des sérums étudiés. Le passage des anticorps maternels chez l'enfant a pu être aussi facilement prouvée; mais l'action de tels anticorps paraît encore aujourd'hui assez hypothétique [76].

1. Groupes plaquettaires

En 1990, le groupe de travail d'immunologie plaquettaire de l'International Society for Blood Transfusion (ISBT) a adopté la nomenclature des systèmes HPA [77].

À ce jour, 25 antigènes spécifiquement plaquettaires ont été décrits, dont 23 ont été caractérisés sur le plan moléculaire. Une majorité d'entre eux est située sur le complexe GPIIb-IIIa. On compte six systèmes bialléliques (HPA-1 à -5 et -15). La lettre « w » est assignée au numéro de l'antigène lorsque l'anticorps dirigé contre l'allèle antithétique n'a pas été mis en évidence [78].

2. Groupes leucocytaires

Certains antigènes leucocytaires ne sont portés que par un seul type de leucocytes et ne sont présents ni sur les plaquettes, ni dans les tissus.

L'antigène Ly^{D1} , propre aux lymphocytes, décrit par Shulman et mis en évidence par fixation du complément.

Les antigènes NA_1 , NB_1 , NC_1 et $9a$ propre aux lymphocytes, décrit par Lelazari et mis en évidence par leuco-concentration [60].

3. Conséquences de l'allo-immunisation leucocytaire et plaquettaires :

L'apparition d'allo-anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes est le plus souvent la conséquence d'une immunisation fœto-maternelle ou transfusionnelle.

a. Thrombopénie allo-immune (TNAI) :

Les thrombopénies fœtales et néonatales allo-immunes résultent de l'immunisation maternelle contre les antigènes spécifiquement plaquettaires présents chez le fœtus et absents chez la mère.

Elles sont les plus fréquentes des thrombopénies sévères du fœtus et du nouveau-né [79]. L'incidence de ces thrombopénies a été évaluée d'un cas pour 800 à un cas pour 1000 naissances [77].

Ces thrombopénies sont considérées comme l'équivalent plaquettaire de la maladie hémolytique du nouveau-né, cependant plusieurs éléments l'en distinguent dont l'atteinte possible du premier enfant [80].

i. Physiopathologie

Elles résultent de l'immunisation maternelle vis-à-vis d'antigènes spécifiquement plaquettaires fœtaux, antigènes des systèmes human platelet allo antigen (HPA) [77] que la mère ne possède pas.

La mère produit des IgG contre les Ag plaquettaires paternels dont elle est dépourvue, qui traversent le placenta et détruisent les plaquettes fœtales qui ont hérité de l'antigène.

Le transfert transplacentaire des anticorps maternels IgG a lieu dès 14 semaines de gestation et, les antigènes plaquettaires étant bien exprimés dès 16 à 18 semaines, les plaquettes fœtales recouvertes d'anticorps vont être alors détruites. Cela explique la possibilité de thrombopénie fœtale très tôt pendant la grossesse [80].

ii. Aspects cliniques :

- La thrombopénie fœtale

Pendant la grossesse, la thrombopénie fœtale peut être suspectée dans différentes circonstances : souffrance fœtale, anomalie à l'échographie fœtale faisant soupçonner l'existence d'une hémorragie intracrâniennes HIC ou mort fœtale in utero.

Les études rétrospectives ont mis en évidence que ces HIC sont observées quel que soit l'antigène plaquettaire en cause et que 40 % surviennent avant 30 semaines d'aménorrhée [81].

- La thrombopénie néonatale

Le plus souvent, c'est devant un enfant né au terme d'une grossesse non compliquée, bien portant en dehors de pétéchies ou purpura présents dès la naissance ou apparus dans les premières heures de vie, que le diagnostic sera envisagé.

Plus rarement, les signes hémorragiques sont plus graves, la complication la plus sévère est l'hémorragie intracrânienne (HIC) qui survient chez 10 à 30 % des enfants thrombopéniques, à l'origine de décès et de séquelles neurologiques sévères dans 10 % des cas. Ces HIC sont diagnostiquées le plus souvent après la naissance mais peuvent survenir in utero [82].

iii. Diagnostic

Pour identifier les grossesses à risque de thrombopénie néonatale TNN différents paramètres ont été étudiés:

- Le taux de plaquettes maternelles :

Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître qu'il ne préjuge en rien de celui du fœtus [83].

- La présence d'anticorps associés aux plaquettes :

Elle signe la survenue ultérieure d'une TNN, mais n'est pas reconnue de façon unanime comme paramètre prédictif. Un prélèvement sanguin des parents est nécessaire pour mettre en évidence l'incompatibilité antigénique plaquettaire entre eux deux [84].

- Le taux d'anticorps antiplaquettaires circulants :

Il semble être corrélé à l'incidence de TNN, mais son utilité reste très controversée. Le degré d'atteinte fœtale est en général identique au cours des grossesses pour une même femme [83].

Plusieurs tentatives d'évaluation directe du taux de plaquettes fœtales ont été proposées:

- Ponction du scalp fœtal :

La ponction du scalp fœtal, en cours de travail, a longtemps été le seul moyen d'investigation du taux de plaquettes fœtales mais, depuis l'apparition de la cordocentèse, cette méthode est abandonnée par la plupart des équipes [83].

- Cordocentèse :

Il est préférable d'étudier les cellules fœtales dans le liquide amniotique, pour éviter d'activer l'immunisation qui semble plus importante lors d'une biopsie de trophoblaste [89], elle est actuellement pratiquée en fin de grossesse. L'incidence des complications hémorragiques fœtales graves est relativement

faible (moins de 5 %), [90] tandis que les complications liées à la cordocentèse restent non négligeables.

La détermination du taux de plaquettes fœtales permet de choisir la voie d'accouchement, la pratique d'une césarienne diminue théoriquement le risque d'hémorragie intraventriculaire du nouveau-né lors de l'accouchement [83].

Pour les nouveau-nés, après élimination des autres causes de thrombopénie néonatale dont les infections bactériennes ou virales, les anomalies chromosomiques, les thrombopénies héréditaires, on s'oriente vers le diagnostic de thrombopénie néonatale allo immune [87].

Le diagnostic biologique nécessite la recherche et l'identification d'un allo anticorps maternel spécifiquement antiplaquettaire, dirigé contre un allo-antigène présent chez le père et l'enfant (en cas d'hétérozygotie paternelle il est donc nécessaire d'effectuer le typage plaquettaire de l'enfant) ou bien chez l'enfant seulement en cas d'exclusion de paternité [80].

iv. Le traitement :

Les difficultés du diagnostic biologique ne doivent pas être ignorées mais ne doivent retarder en aucun cas la mise en œuvre du traitement.

- Le traitement postnatal

C'est un traitement d'urgence en cas de thrombopénie sévère, d'hémorragie ou de numération plaquettaire inférieure à $30 \cdot 10^9$ par litre pendant les premières 24 heures de vie.

Le traitement est transfusionnel. Les plaquettes transfusées ne doivent pas être détruites par l'anticorps maternel, et la mère est le meilleur donneur [80].

- Prise en charge des grossesses à risques

Les protocoles thérapeutiques actuellement développés sont en faveur d'un traitement maternel non invasif de première intention.

L'étude de Deruelle et al [82] montre qu'une prise en charge par surveillance échographique associée à des injections maternelles d'immunoglobulines polyvalentes en cas d'antécédent d'hémorragie intracrâniennes HIC et excluant la réalisation de ponctions de sang fœtal peut donner de bons résultats sans récurrence d'HIC. Cette attitude limite les risques liés à la réalisation de cordocentèses répétées. À l'inverse, elle implique de traiter inutilement un certain nombre de fœtus avec un coût supplémentaire.

b. Neutropénies allo-immunes néonatales :

Les neutropénies allo-immunes néonatales NNN sont rares ; leur incidence est de 0,5 à 2 pour 1000. Elles peuvent se compliquer d'infections le plus souvent localisées mais parfois systémiques et responsables de décès néonataux [88].

Les allo-anticorps les plus fréquemment responsables de neutropénie néonatale sont dirigés contre les antigènes des systèmes HNA-1 et, à un moindre degré, HNA-2 [8].

i. Physiopathologie

Cette neutropénie est liée à la destruction des polynucléaires neutrophiles par des anticorps maternels traversant la barrière placentaire et dirigés contre des antigènes hérités du père. La neutropénie est transitoire, d'une durée variable de une à 15 semaines, en rapport avec l'élimination des anticorps maternels

transmis. Il existe donc un risque infectieux transitoire dont l'incidence réelle est cependant difficile à évaluer [88]

L'échange leucocytaire se fait à partir de la fin du premier trimestre, il est plus intense avant et per natal.

ii. Aspects cliniques

La neutropénie néonatale immune est évoquée chez un nouveau-né bien portant qui présente un syndrome infectieux dans les jours qui suivent la naissance. Les infections cutanées, dont l'omphalite, et les infections de la sphère respiratoire sont les plus fréquentes, les infections sont dues à des germes pyogènes banals, le plus souvent des bactéries à Gram positif (staphylocoques, streptocoques). L'affection peut cependant être asymptomatique et peut survenir chez le premier enfant [90].

L'amélioration est progressive dans les premières semaines de vie. La neutropénie est limitée dans le temps et compatible avec un développement normal de l'enfant [89].

iii. Diagnostic

La numération formule sanguine (NFS) montre une leuco-neutropénie, la neutropénie peut parfois persister au-delà du 3eme mois, sans aucune conséquence pathologique. Passée la phase initiale, le risque d'infection sévère ne semble pas supérieur à celui d'un enfant sain, lorsque le chiffre de polynucléaires neutrophiles PN atteint 0,5 g L [90].

La NFS peut également être systématique chez un nouveau-né d'une fratrie ou d'autres enfants ont été atteints précédemment.

Le myélogramme montre une moelle de richesse normale ou avec une hyperplasie myéloïde contrastant avec un déficit en PN matures, indiquant le stade d'apparition de la cible antigénique. Des images de cytophagie des PN sont parfois présentes [90].

Le diagnostic sérologique repose sur l'identification d'un anticorps maternel réagissant sélectivement avec les neutrophiles du panel exprimant l'antigène et/ou avec les neutrophiles du père [88] par un test direct à l'antiglobuline et une recherche d'allo-anticorps anti-neutrophiles dans le sérum de la mère vis-à-vis d'un panel phénotype et une épreuve de compatibilité avec les PN du père ainsi qu'un phénotype des PN des parents dans les systèmes les plus courants, NAI, NA2, NBI, 9a, 5b [90].

La microgranuloagglutination et l'immunofluorescence sont les techniques de dépistage des anticorps, alors que le MAIGA (*Monoclonal Antibody-specific Immobilization Of Granulocyte Antigens*) permet l'identification de la glycoprotéine cible [90].

iv. Traitement

Les infections peuvent être prévenues par de strictes conditions d'hygiène, les antibiotiques n'étant nécessaires qu'en cas d'infections sévères [89].

En dehors de l'antibiothérapie spécifique adaptée à l'infection initiale éventuelle, plusieurs traitements ont été proposés : ex-sanguinotransfusion, transfusion de granulocytes allogéniques négatifs pour l'antigène incriminé (granulocytes maternels en général), immunoglobulines polyvalentes [90].

Le traitement des neutropénies allo-immunes néonatales par G-CSF a été proposé en 1994 par Gilmore et al. [91]. Son action repose sur la stimulation de la granulopoïèse médullaire et la mobilisation des neutrophiles marginaux. Son action est extrêmement rapide et importante;

Le G-CSF pourrait également entraîner une modulation négative de l'expression membranaire de l'antigène NA1, rendant les polynucléaires neutrophiles du nouveau-né moins vulnérables à l'action des anticorps [90]. La durée du traitement varie de 3 à 10 jours suivant les cas.



Conclusion



La grossesse s'accompagne de plusieurs modifications importantes sur tous les systèmes de l'organisme, notamment sur le système hématologique où elle occasionne des variations cytologiques et immuno-hématologique importantes.

Ainsi la plupart des constantes cytologiques et d'hémostase auront un seuil différent et donc à connaître afin de mieux interpréter les résultats des investigations et de choisir une conduite à tenir adéquate.

L'étude des immunisations Fœto-maternelle, principalement celui du système rhésus, a abouti au développement des traitements préventifs efficaces, qui ont permis à plusieurs femmes de mener leur grossesse à terme.

Bien que plusieurs travaux aient étudié les modifications occasionnées par la grossesse, un certain nombre de données n'est pas encore élucidé...



Résumés



Résumé :

Titre : les variations des constantes hématologiques durant la grossesse

Auteur: Drissi el bouzaidi bouchra

Mots clés : constantes hématologiques grossesse immuno-hématologie

La grossesse constitue un nouvel équilibre physiologique 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 immunitaire et l'hémostase. En effet, pendant neuf mois, ces systèmes sont sous l'emprise de différents mécanismes de contrôle, notamment hormonaux, générés par l'unité fœto-placentaire dans le but d'induire sa tolérance et sa croissance.

La plupart des constantes cytologiques et de l'hémostase auront un seuil différent chez la femme enceinte et donc important à connaître afin de mieux interpréter les résultats des investigations et de choisir une conduite à tenir adéquate.

L'implantation du fœtus dans l'utérus au cours de la grossesse est semblable à une allogreffe avec une « transfusion qui dure neuf mois », d'où l'importance de mettre le point sur les variations immuno-hématologiques, principalement les immunisations fœto-maternelles.

L'objectif de ce travail est de rappeler et regrouper les principales modifications hématologiques qu'occasionne la grossesse et de mettre entre les mains du praticien une synthèse de l'ensemble de ces modifications.

Abstract :

Title : variations of hematological consistent during Pregnancy

Author: BOUCHRA DRISSI EL BOUZAIID

Key words :Hematological consistent – Pregnancy- immuno-hematology

Pregnancy is a new physiological balance achieved at the cost of transient changes in some major systems involved in homeostasis of the organism, among which we found the immune system and hemostasis. In fact, during nine months, these systems are under the influence of different control mechanisms, including hormonal, generated by the placental fetus in order to induce its tolerance and growth.

The most consistent cytological and hemostasis will have a threshold differs among pregnant woman and therefore it is important to know in order to better interpret the results of investigations and choose to behave appropriately.

The implantation of the fetus in the uterus during pregnancy is similar to an allograft with a « transfusion which lasts nine months », so it is important to put the item on immuno-haematological variations, mostly immunizations maternal fetus

The objective of this work is to recall and consolidate the main haematological modifications caused by the pregnancy and put in the hands of the practitioner a synthesis of all these modifications.

ملخص :

من طرف: بشرى الادريسي البوزيدي

العنوان: تغيرات الثوابت الدموية خلال الحمل

الكلمات الأساسية: ثوابت دموية - حمل - علم المناعة الدموية

يمثل الحمل توازنا فسيولوجيا جديدا يتحقق على حساب تغيرات ظرفية في بعض النظم الرئيسية المشاركة في توازن الجسم، من بينها جهاز المناعة والإرقاء. في الواقع، و لمدة تسعة أشهر، تكون هذه النظم تحت تأثير آليات الرقابة المختلفة ، بما في ذلك الهرمونية، التي تم إنشاؤها من طرف الوحدة مشيمة-جنين، من أجل الحث على تقبلهاو تيسير نموها.

تصبح لأغلب الثوابت الخلوية والإرقاء عتبة مختلفة لدى النساء الحوامل، لذلك فمن المهم معرفتها من أجل تفسير أفضل لنتائج التحليلات والتصرف بشكل مناسب.

غرس الجنين في الرحم عند الحمل هو مماثل لطعم خيفي مع «تحاقن للدم يستمر تسعة أشهر» ، ولذلك فمن المهم التركيز على التغيرات المناعية الدموية ، و خاصة التحصينات الأم-جنينية .

يهدف هذا البحث تجميع التغيرات الدموية الأساسية التي تنجم عن الحمل و وضع بين يدي الممارس تحليلا تركيبيا لمجموع هذه التحولات.



Bibliographie



- [1] Dubucquoi S. Interprétation des examens biologiques au cours de la grossesse. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 698–706.
- [2] Chaouat G, Mas A.-E, Petitbarat M, Dubanchet S, Ledée N. Physiologie de l'implantation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2007) 35 :861–866.
- [3] UFR d'hématologie faculté de médecine et de pharmacie.
- [4] Samama C.-M. Les troubles graves de l'hémostase. *Réanimation* (2007) **16**, 673—677.
- [5] Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation* 2002 ; 11 : 341-8
- [6] Merger R, Melchior J. Précis d'Obstétrique, 6^e édition. Masson, paris, 2001.
- [7] Lansac J, Magnin G. Obstétrique 5^e édition. Elsevier Masson 2008.
- [8] Jallades L. et al. Hémogramme et grossesse. *Revue Francophone Des Laboratoires* - Avril 2010 – N°421.
- [9] Mark P. et al. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: A London-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul; 193(1):220-6.
- [10] Ramsay MM. Normal Value in Pregnancy. 2nd éd. W. B. Saunders 2000.
- [11] Arfi J.S. Anémies de la grossesse. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 17 (2004) 181–184

- [12] Kraft A. Hemoglobin concentration in multiple versus singleton pregnancies - retrospective evidences for physiology not pathology. *European journal of obstetric and gynecology and reproductive biology* 99 (2001) 184-187.
- [13] De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia. World Health Organization, 2008.
- [14] Bros B, Leblanc T, Barbier-Bouvet B, Beytout J, Casassus P, Danjou G, et al. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, ANAES/Service des Références Médicales/Septembre 1997.
- [15] Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol* 2009;26(10):729-32.
- [16] Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009;84(12):830-41
- [17] McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 2003;17:7-14.
- [18] Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, et al. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:163–8.
- [19] Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-6.

- [20] Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2000;79:744–9.
- [21] Burrows RF. Platelets disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13:115–9.
- [22] Federici L, Serraj K, Maloisel F, Andrès E. Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge Thérapeutique. *Presse Med.* 2008; 37: 1299–1307.
- [23] Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *EMC-Hématologie 2* (2005) 132–143.
- [24] Fitzgerald DJ, Mayo G, Catella F, Entman SS, Fitzgerald GA. Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:325–30.
- [25] McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 2003;17:7-14.
- [26] Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15:290-7.
- [27] Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:327-34.
- [28] Messaoudi N. Oudaina W. Chakour M. Belmekki A. Naji M. les modifications physiologiques des paramètres hématologiques au cours de la grossesse. *Esperance médicale.*
- [29] Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114:409–14.

- [30] Sie P, Caron C, Azam J, Goudemand J, Grandjean H, Boneu B, et al. Reassessment of von Willebrand factor (VWF), VWF propeptide, factor VIII :c and plasminogen activator inhibitors 1 and 2 during normal pregnancy. *Br J Haematol* 2003;121:897–903.
- [31] Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Marchese C, Votta R, Casais P, Woods AI, et al. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:647–51.
- [32] Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153–68.
- [33] Dreyfus M, Veyradier A, Lambert T, Blot I, Tchernia G. Hématologie et grossesse. In: *Traité d'obstétrique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003. p. 617–34.
- [34] Asakura H, Ohshita T, Suzuki S, Araki T. Correlation between grade III placenta and plasma antithrombin III activity in full term pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52:417–50.
- [35] Giavarina D, Mezzana G, Dorizzi RM, Soffiati G. Reference interval of D-dimer in pregnant women. *Clin Biochem* 2001;34:331–3.
- [36] Massignon D. Fausses couches spontanées et morts fœtales in utero liées à des anomalies de l'hémostase. *revue francophone des laboratoires* - avril 2010 - n°421.
- [37] Sarig S, Brenner B. Coagulation, inflammation, and pregnancy complications. *Lancet* 2004;363:96–7.

- [38] Clark P, Brennand J, Conkie JA, et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79:1166-70.
- [39] Little mark P. BROCARD P, ELLIOTT P, STEER PJ. Hémoglobine concentration in pregnancy and périnatal mortality. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 193(1):220-226.
- [40] Murphy JF, O’Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet*. 1986 May 3;1(8488):992-5.
- [41] Balloch AJ, Cauchi MN. Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab haematol* 1993;15(1):7-14.
- [42] Dreyfus M, Veyradier A, Lambert T, Blot I, Tchernia G. Hématologie et grossesse, in: Cabrol D, Pons JC., Goffinet F. *Traité d’obstétrique*, Flammarion Médecine-Sciences, 2003.
- [43] Hercberg S, Galan P, Prual A, Preziosi P. Épidémiologie de la déficience en fer et de l’anémie ferriprive dans la population française. *Ann Biol Clin* 1998;56(n°spécial): 49-52.
- [44] Enquête nationale sur la carence en fer, l’utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A, 2001. Ministère de la Santé, Maroc.
- [45] Dubucquoi S, Caron C, Hennache B, Subtil D, Hachulla E. Interprétation des examens biologiques au cours de la grossesse. *Revue du rhumatisme* 2005 ; 72(8)678-706.

- [46] Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* 27 (2011) 65–72.
- [47] Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Library* 2009; Issue 4.
- [48] Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum Reprod* 2000;15:1843-8.
- [49] Mahomed K. Routine iron supplementation during pregnancy. *The Cochrane Review*. Oxford, United Kingdom: Update Software, 1998.
- [50] Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin \geq 13.2 g/dl. *BJOG* 2007;114:684–688.
- [51] Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. A relation between maternal hemoglobin concentration and birth weight in different ethnic group. *BMJ* 1995;310:489-91.
- [52] Boog G, Bresson JL, Brion N, de Farelli E, Drahi E, Eléfant E, et al. Supplémentation au cours de la grossesse – Recommandation pour la pratique clinique. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Décembre 1997.
- [53] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99

- [54] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
- [55] Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:94-100.
- [56] Cines D. B, Blanchette V. S. Immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (13): 995–1008.
- [57] Kohlera C, Kolopp-Sarda M-N. La tolérance immunologique fœto-placentaire. *Revue Francophone des Laboratoires* - mai 2008 - n°402.
- [58] Yie M, Li LH, Traversez J, Librach CL. Human Leukocyte Antigen G (HLA-G) Gene Expression is Regulated by Progesterone In Vitro *Fertility & Sterility* 2000 ; 74(3), Suppl. 1.
- [59] Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. *Transfusion clinique et biologique.* 2007 ; 14(1);112-119.
- [60] Goudemand M, Delmas-Marsalet Y. *Eléments De Immuno-hématologie.* Editions Médicales Flammarion - 1967.
- [61] Rigala D, Meyera F, Mayranda E, Dupraza F. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. *Revue Francophone Des Laboratoires* - mai 2008 - n°402.
- [62] Mannessier L. Prévention de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né : il faut agir !. *Transfus Clin Biol.* 2000 ; 7 : 527-32.
- [63] Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium, *Transfusion* (2008); 48:373-381.

- [64] alloimmunisation fœto-maternelle <http://www.medespace.net>
- [65] Gariod S, Brossard Y, Poissonnier M-H, Vuilliez B, Deutsch V, Jouk P-S, Pons J.-C. Allo-immunisation anti-Kell et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 : 637-648.
- [66] Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Foetomaternal incompatibilities : since expectant mother's immunohaematologic supervision to new-born child's haemolytic disease. *Transfusion Clinique Et Biologique*, 2005 ; 12(1):45-55.
- [67] Carbonne B, Cortey A, Roillac-Le Sciellour C, Brossard Y. Genotypage RhD foetal non invasif sur sang maternel: vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD negatif, *Gynecol. Obstet. Fertil.* 36 (2008) 200-203.
- [68] Schumacher B, Moise KJ. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 137-50.
- [69] Van der Schoot CE, Tax GH, Rijnders RJ, De Haas M, Christiaens GC. Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antifens: the edge of a watershed. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 31-44.
- [70] Brossard Y. Cytopénies immunes néonatales. *Rev Prat* 2001;51:1571
- [71] Sender A. Le suivi postnatal des incompatibilités érythrocytaires fœto-maternelles sévères. *Réalités pédiatriques* 2003;78:19–26.
- [72] Mirlesse V, Mitanchez D. Syndrôme anémique fœtal. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-051-A-50, 2004, 5p.

- [73] Parant O. Comparaison de l'efficacité des différentes formes de prévention de l'allo-immunisation anti-D au cours de la grossesse : prévention ciblée limitée aux situations à risque ou associée à une prévention systématique au 3e trimestre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006; 35 (suppl. au n° 1) : 1S93-1S103.
- [74] Nasser F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J* 2006;27:1827-30.
- [75] Monpoux F, Dageville C, Maillotte A.-M, De Smet S, Casagrande F, Boutte P. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1289-1294.
- [76] Malinvaud G. L'allo-immunisation fœto-maternelle contre les antigènes leucocytaires et plaquettaires. *Revue Française de Transfusion*, 1971 14(1):125-145.
- [77] Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH, Kaplan C, Newman P, Kekomäki R, et al. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sang* 2003;85:240-5.
- [78] Bertrand G, Kaplan C. Génotypage en immunologie plaquettaire : quand ? Comment ? Limites. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2009;16 :164-169.
- [79] Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tchernia G. and the "Immune thrombocytopenia" working group. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. *Blood* 1997;89:4402-6.

- [80] Kaplan C. Les thrombopénies fœtales et néonatales allo-immunes : problèmes en suspens. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2009 ;16:214–217.
- [81] Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:45–55.
- [82] Deruellea P. Peut-on prendre en charge l’allo-immunisation plaquettaire foetomaternelle de manière non invasive ? Expérience sur dix ans. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2007 ;35 199–204.
- [83] Azérad M.A, Deneys V, Lavenne-Pardonge E, Van Lierde M, Moriau M, Hubinont C. Thrombopénies immunes pendant la grossesse : Diagnostic et traitement. *Références en gynécologie obstétrique* 1993, 1(7):624-632.
- [84] Cayol V. Allo-immunisations plaquettaires : mode de découverte et suivi de la grossesse. *JTA* 2001.
- [85] Mac Farlan JG, Aster RH, Bussel JB. et al Prenatal diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Using allele-specific oligonucleotide probe. *Blood* 1991; 78: 2276-2282
- [86] Tchernia G, Kaplan C, Tertian G. Thrombopénies néonatales immunes. *Arch Fr Pédiatr* 1991 ;48:355-61
- [87] Kaplan C, Dreyfus M, Proulle V, Tchernia G. Thrombocytopenia in childhood. In: Gresele P, Page CP, Vermynen J, Fuster V, editors. *Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders: pathophysiology, pharmacology and therapeutics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 556–68.

- [88] Bédu A, Rohrlich P, Farnoux C, Duval M, Fenneteau O, Boissinot C, Pinquier D, Cartron J, Vilmer E, Aujard Y. Neutropénies allo-immunes néonatales. Intérêt du traitement par facteur de croissance granuleux (G-CSF). Deux nouvelles observations. Archives de Pédiatrie, 1999 ; 6(12):1297-1301.
- [89] Cartron J, Muller J-Y. Neutropénies néonatales immunes. Hematologie 2003, 9(5):379-387.
- [90] Cartron J, Rohrlich P. Les neutropénies néonatales. Archives de Pédiatrie, 1998 ;5(2):125s-128s.
- [91] Gilmore MM, Stroncek DF, Korones DN. Treatment of alloimmune neonatal neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. J Pediatr 1994 ; 125 : 948-51.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَوْسَعُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

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

"والله على ما أقول شهيد"

تغييرات الثوابت الدموية خلال الحمل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة بشرى الإدريسي البوزيدي

المزداة في 06 شتبر 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ثوابت دموية - حمل - علم المناعة الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد محمد دحايني
أستاذ في أمراض النساء والتوليد
السيد عبد القادر بلمكي
أستاذ مبرز في علم الدم
السيد إدريس موساوي رحالي
أستاذ في أمراض النساء والتوليد
السيدة نزهة المسعودي
أستاذة مبرزة في علم الدم
السيد كمال الذغمي
أستاذ مبرز في علم الدم السريري