



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 356

CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Madame Ferdaous KASMI
Née le 20 Janvier 1991 à Azrou

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Acide Ursodésoxycholéque (AUDC); Cholestase ; Déclenchement;
Mort fœtale in utéro (MFIU); Prématuration

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yessine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC+Directeur du Médicament**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Mekkès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hôp. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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

Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*

Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie

Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique

Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie biologique
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique

Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham *

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. DOBLALI Taoufik*

Microbiologie

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI Nezha

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Chirurgie Générale

Pr. EL ASRI Fouad*

Ophtalmologie

Pr. ERRAMI Nouredine*

O.R.L

Pr. NITASSI Sophia

O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Microbiologie

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Cardiologie

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. BOUTAYEB Saber

Oncologie Médicale

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Oncologie Médicale

Pr. OURAINI Saloua*

O.R.L

Pr. RAZINE Rachid

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Immunologie

** Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

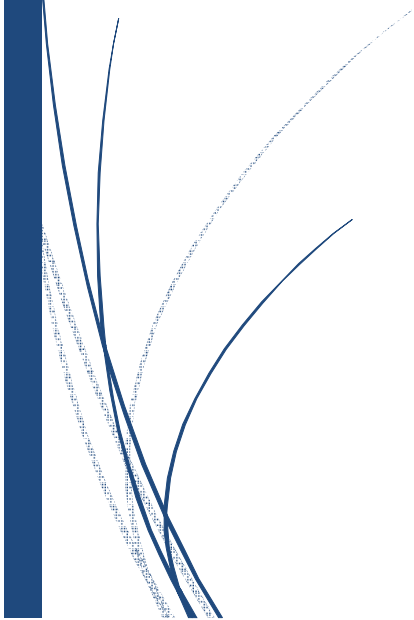
Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces





Au Dieu tout puissant

Qui a été là au début de ce projet d'études

Qui m'a soutenue

Qui m'a toujours tendu la main quand je tombais

Qui m'a remplie de sagesse et d'intelligence

Tout cela, non pas à cause de moi

Mais

Par ta bonté infinie

*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré
Je dédie cette
Thèse.....*

*A ma très chère mère:
Layla Chehiba*

*Toi qui n'as jamais baissé les bras pour nous tes enfants,
Toi cette femme forte, belle, aimable.
Rien de tout ce qui sortira de ma bouche ne saurait réellement
exprimer le fleuve d'amour que mon cœur porte pour toi.
En ce jour tant attendu, je te dédie ce travail
qui est le fruit de tous nos efforts.
Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie
afin que je puisse te combler à mon tour.*

A mon très cher père:

Mohammed kasmi

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles
ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai
toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal..*

A mon cher frère

Youssef Kasmi : sousou

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé
les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité
et l'entente qui nous unissent.*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection
que je porte pour vous*

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

A ma chère petite sœur et cousine

Fatima zahrae

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute
la spontanéité et ton élan chaleureux,*

Je te dédie ce travail.

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.

A mon mari

Adil Ait Benzair

*En ce jour mémorable, je te dédie ce travail en signe
de reconnaissance pour tous tes précieux conseils.*

Que Dieu réunisse nos chemins pour une longue et sereine vie à deux

A mon petit fils Jad

*Tout petit au stade fœtal, tu m'avais accompagné durant
mes stages, mes gardes !!!*

*Ta venue au monde m'avait immensément comblée
de bonheur et de joie, mon trésor.*

*J'espère que tu auras la chance de lire ce travail,
qui a pris ta maman d'un moment à l'autre.*

Que tu seras fière de ta maman.

*Que Die te protège et t'accorde longue Vie et bonne santé
Je remercie Dieu sans cesse de t'avoir, car je tiens énormément
à toi mon cher fils.*

De l'aube claire jusqu'à la fin du jour

Je t'aime encore, tu sais, je t'aime.

***A ma grande mère paternelle, mes tantes, oncles,
cousines et cousins***

*Pour tous les conseils, les prières, soutien apportés
tout long de mon cursus,*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
ma tendre affection.*

Je vous remercie.

***A la mémoire de mon grand-père paternel Khalifa,
la mémoire de ma grand-mère Zahra
et de mon grand-père maternel Regragui***

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie
aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille
dans son éternel paradis.*

A tous les membres de ma famille, petits et grands
*Veillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection*

***A ma très chère voisine et tante Naima
Yassine et sa fille Khadija Amnzou***

*Votre sacrifices, votre soutien, votre gentillesse sans égal,
votre profond
attachement m'ont été d'un grand secours au long
de ma vie professionnelle et personnelle.
Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun
serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère et fidèle.*

***A mes beaux-parents, mes beaux-frères et soeurs:
Ahmed , Zaina , Malika , Saadiya , Meryem ,Fatima ,
Mohammed, Abdrezakk***

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous

A la mémoire de ma belle-mère

Aicha

A mes chères sœurs et frères en Dieu

*Khadija kabbad , Ibtissam Khalif , Ibtissam Elbouki, F.Z Jounaid
Maroua Sbita, Sarra Kerroum, Meryem Karimi, Lamyae Agolif, Hafida
Harchaoui, Hallima Boumdain, Fatiha Mehtat, Sarra Faris, Sanae
Saber, Iman Boualam, Ilham Elbouki, Soukaina Slaoui, Akanou
M'bark , Said et Jdou Mohammed*

En souvenir des moments agréables et désagréables passés ensemble.

Des sœurs et frères sur qui je pouvais compter

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma tendre affection.

A la mémoire de mon ami et frère

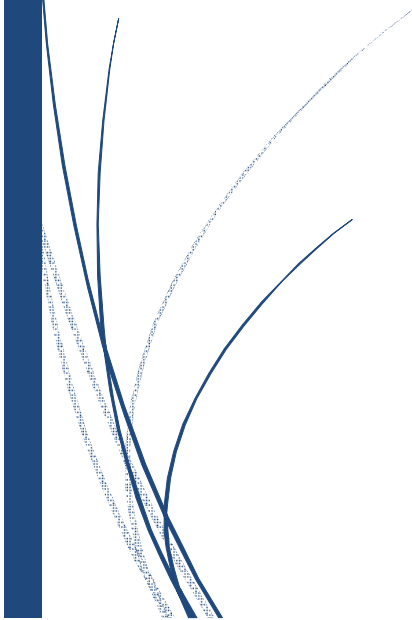
Mounir Ouaggad

J'aurais tant respecté que tu sois présent

Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde



Remerciements



A

***Notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur ZOUHDI Mimoun
Professeur de Microbiologie***

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre
équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.
Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir
nous ont énormément marqués.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration
pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

A

notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur SEKHSOKH Yessine

Professeur de Microbiologie

*Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives,
vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements
dans les moments clés de son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous avez
permise, votre manière de penser et de procéder, votre manière
d'être, bref toute votre personnalité.*

A

***Notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur JEADI Anass,
Professeur d'Hématologie Biologique***

*Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur
et vos qualités humaines et professionnelles
ont suscité en nous une grande admiration
et un profond respect.*

*Nous voudrions être digne de la confiance que vous nous avez accordée
et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre
sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

A

***Notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur DAMI Abdellah,
Professeur de Biochimie***

*Nous vous remercions pour votre estimable participation
dans l'élaboration de ce travail.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre admiration
pour vos qualités humaines et professionnelles.*

Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.



Abréviation

ABREVIATIONS

- AM** : Allaitement maternelle
- AMM** : Autorisation de mise au marché
- AUDC** : Acide desoxycholique
- CIG** : Cholèstase intrahépatique gravidique
- CNGOF** : Collège national des gynécologues obstétriciens français
- HAS** : Haute Autorité de santé
- HELLP** : Hemolysis, Elevated liver enzymes and low platelets
- LAT** : Liquide amniotique teinté
- MAP** : Menace d'accouchement prématuré
- MFIU** : Mort fœtale in utero
- Nné** : Nouveau-né
- SA** : Semaine d'aménorrhée
- SHGA** : Stéatose hépatique aigue gravidique
- TP** : Taux de prothrombine



Liste des illustrations

LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures :

Figure 1: Schéma montrant la distribution des canaux biliaires intra-hépatiques.....	6
Figure 2 : Schéma montrant les 3 niveaux des voies extrahépatiques.....	9
Figure 3 : Schéma montrant la structure du lobule hépatique.....	13
Figure 4 : Localisation des principaux transporteurs hépatobiliaires.....	16
Figure 5 : Régulation de l'homéostasie biliaire par le récepteur nucléaire FXR.....	19
Figure 6: Images montrant lésions de grattage chez une femme enceinte atteinte de la CIG.	28
Figure 7 : Prématuré hospitalisé au service de néonatalogie.....	49
Figure 8 : Mort né.....	50
Figure 9: Nouveau né avec de liquide méconial.....	52
Figure 10 : Acide ursodésoxycholique Ursolvan®.....	55
Figure 11 : Antihistaminique Atarax® [51].....	58
Figure 12 : Algorithme en cas de liquide méconial.....	68

➤ Tableaux

Tableau I : Noms, Nomenclature, et fonctions des récepteurs nucléaires.....	17
Tableau II : Modifications physiologiques des examens biologiques hépatiques au cours de la grossesse.....	29
Tableau III : Critères diagnostiques de la cholestase intrahépatique gravidique.....	32
Tableau IV: Hépatopathies spécifiques de la grossesse en fonction du terme.....	35
Tableau V : Score de Silverman.....	67
Tableau VI : Montre le nombre de consultations prénatales.....	73
Tableau VII: Montre le nombre et la date des examens échographiques.....	73
Tableau VIII : Montre les examens biologiques à faire au cours de la grossesse.....	74
Tableau IX: Déroulement de la première consultation.....	82



Sommaire

INTRODUCTION	1
I:RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU FOIE	5
1. RAPPEL ANATOMIQUE	6
1.1. Voies biliaires intra-hépatiques	6
1.2. Voies biliaires extra-hépatiques:	7
1.2.1. Niveau supérieur, convergence biliaire dans la plaque hilare:	7
1.2.2. Niveau moyen péritonéal:	7
1.2.3 Niveau inférieur rétroduodéal	8
1.3 Structure des voies biliaires:.....	9
1.4 Vascularisation des voies biliaires:.....	10
1.4.1 Vascularisation artérielle :	10
1.4.2 Vascularisation veineuse:	10
1.5 Drainage lymphatique:	11
1.6 Innervation:.....	11
2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	12
2.1 Hépatocyte	12
2.2 Formation de la bile	13
2.3 Transporteurs hépatobiliaires	14
2.3.1 Transporteurs de la membrane basolatérale	14
2.3.2 Transporteurs de la membrane canaliculaire	15
2.4 Récepteurs nucléaires.....	17
2.5 Régulation par les récepteurs nucléaires	18
II. PHYSIOPATHOLOGIE	20
1. FACTEURS GENETIQUES :	21
2. FACTEURS IMMUNITAIRES :	22
3. FACTEURS HORMONAUX	23
4. FACTEURS EXOGENES.....	24

III. DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL	25
1. DIAGNOSTIC POSITIF	26
1.1 Interrogatoire	26
1.2 Clinique	26
1.2.1 Signes fonctionnels.....	26
1.2.2 Examen clinique	27
1.3 Examens complémentaires	28
1.3.1 Examens biologiques	29
1.3.1.1 Bilan hépatique :	29
1.3.1.2 Sérologie :	31
1.3.1.3 Examen cyto bactériologique des urines :	31
1.3.1.4 Auto-anticorps sériques :	31
1.3.2 Explorations morphologiques	33
1.3.3 Examen histologique	34
2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	34
2.1 Pathologies hépatiques	34
2.1.1 Hépatopathies liées à la grossesse	35
2.1.1.1 Grossesse intrahépatique	35
2.1.1.2 Vomissement gravidique	36
2.1.1.3 Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG).....	37
2.1.1.4 Pré-éclampsie/éclampsie/syndrome HELLP	38
2.1.2 Hépatopathies non liées à la grossesse	39
2.1.2.1 Hépatopathies aiguës intercurrentes	39
2.1.2.2 Hépatopathies chroniques.....	40
2.2 Pathologies extra hépatiques	43
2.2.1 Infection urinaire.....	43
2.2.2 Toxicité médicamenteuse	44

2.2.3	Syndrome de Budd-Chiari et thrombose de la veine porte	44
2.2.4	Lithiase biliaire	44
2.2.5	Dermatoses	45
IV.	PRONOSTIC MATERNEL ET FCETAL	46
1.	PRONOSTIC MATERNEL.....	47
2.1	Prématurité	48
2.1.1	Survie	49
2.1.2	Morbidité néonatale.....	49
2.2	Mort foetal in utéro	50
2.3	Détresse respiratoire.....	51
2.4	Liquide amniotique teinté.....	51
V.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	53
1.	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	54
1.1	Traitement de la cholestase	54
1.1.1	Acide ursodesoxycholéque (Delursan®, Ursolvan®).....	54
1.1.2	Cholestyramine.....	56
1.1.3	S-Adénosyl-L-méthionine	56
1.1.4	Dexaméthasone	57
1.1.5	Rifampicine	57
1.1.6	Plasmaphérèses.....	57
1.2	Traitement du prurit	57
1.2.1	Antihistaminiques.....	57
1.2.2	Crème de menthol	58
1.3	Traitement de la carence en vitamine K.....	58
2.	CONDUITE A TENIR OBSTETRICALE.....	59
3.	CONDUITE A TENIR NEONATALE	60

3.1	Prise en charge de nouveau né bien portant	60
3.1.1	Clampage du cordon.....	60
3.1.2	Mise en peau à peau immédiate et prolongée	61
3.1.2.1	Effet sur l'allaitement.....	61
3.1.2.2	Effet sur la température	62
3.1.2.3	Effet sur le comportement	62
1.1.3	Aspiration gastrique et dépistage de l'atrésie œsophagienne	62
1.1.4	Aspiration nasogastrique et le dépistage de l'atrésie des choanes.....	62
1.1.5	Bain.....	62
3.1.1.6	Soins de cordon	62
3. 1.1.7	Désinfection oculaire.....	63
1.1.8	Supplémentation en vitamine K.....	63
3.2	Prise en charge de Nouveau-né prématuré.....	63
3.2.1	Prise en charge en salle de naissance	63
3.2.2	Régulation glycémique	64
3.2.3	Prise en charge nutritionnelle.....	65
3.2.4	Prévention et traitement des infections.....	65
3.3	Prise en charge de nouveau-né en détresse respiratoire.....	65
3.4	Prise en charge de nouveau-né avec de liquide teinté	68
4.	CONDUITE A TENIR EN POSTPARTUM	69
4.1	Évaluation de l'état physique de la mère	69
4.2	Évaluation de l'état psychique de la mère.....	69
4.3	Soutenir l'allaitement maternel	69
	Cas particulier : MFIU	69
4.4	Contraception.....	70
4.5	Surveillance hépatique	71

VI. PREVENTION	72
1. PREVENTION PRIMAIRE :	73
1. Objectifs des recommandations sont :	75
2. Identification des situations à risque pour l'orientation des femmes enceintes :	76
3. Type de suivi.....	77
4. Assurer la continuité du suivi	78
5. Apprécier le niveau de risque	79
6. Consultation préconceptionnelle.....	80
7. Consultation prénatale.....	81
7.1 Premier examen prénatal avant 10 SA.....	81
7.2 Deuxième examen prénatal avant 15 SA révolues	83
7.3 Consultations prénatales intermédiaires (du 4 ^{ème} au 8 ^{ème} mois).....	83
7.4 Consultation du 9 ^{ème} mois	84
CAS PARTICULIER DE prévention de CIG.....	85
2. PREVENTION SECONDAIRE.....	85
CONCLUSION	86
RESUMES	88
REFERENCES	92



Introduction

Les maladies cholestatiques constituent un groupe de maladies d'origine génétique ou inflammatoire des voies biliaires. Les maladies génétiques monogéniques démembrées au cours des dernières années illustrent le rôle crucial des transporteurs membranaires dans la fonction biliaire.

Les maladies biliaires cholestatiques ont en commun de progresser vers la cirrhose pouvant justifier la transplantation hépatique. Au cours de ces maladies, les acides biliaires et les médiateurs de l'inflammation modulent l'expression des gènes contrôlant les transporteurs biliaires et certains récepteurs nucléaires.

Cette régulation peut être considérée comme une réponse adaptative pouvant contribuer à la variabilité phénotypique de ces pathologies. Le traitement de ces maladies repose actuellement sur l'administration de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) et sur la transplantation hépatique, en cas d'échec de ce traitement médical. Les progrès récents devraient aboutir à la mise au point de nouveaux médicaments ciblés sur les anomalies moléculaires [1].

Des atteintes hépatiques peuvent être observées chez la femme enceinte liées ou non à la grossesse. Une perturbation de la fonction hépatique peut être révélée au cours de la grossesse par un prurit, des vomissements, un ictère ou une perturbation de la biologie. Ces anomalies peuvent amener au diagnostic d'hépatopathies gravidiques spécifiques : grossesse intra-hépatique, hyperemesis gravidarum, cholestase intra-hépatique gravidique, stéatose hépatique aigue gravidique et lésions hépatiques de la pré-éclampsie. Une pathologie intercurrente comme les infections virales, les thromboses veineuses, une toxicité médicamenteuse ou une maladie lithiasique peuvent également survenir. Une hépatopathie chronique préexistante doit être prise en compte au cours de la grossesse, compte tenu du risque de décompensation d'une cirrhose

sous-jacente liée aux modifications hémodynamiques engendrées par la grossesse et au risque de transmission virale fœto-maternelle [2].

La cholestase intrahépatique gravidique est la plus fréquente des hépatopathies spécifiques de la grossesse [3]. Elle se manifeste essentiellement par un prurit, parfois sévère, plus rarement par un ictère associé au prurit. Elle survient pendant le 2^e ou le 3^e trimestre de la grossesse. Les tests hépatiques sont perturbés avec principalement une élévation des transaminases et des acides biliaires du sérum [4].

Sa fréquence en France est de l'ordre de 1 % des grossesses. Elle augmente avec l'âge maternel et en cas de grossesse multiple [2,4] .

Les signes cliniques et les anomalies des tests hépatiques disparaissent rapidement après l'accouchement. La maladie est probablement due à une susceptibilité particulière aux œstrogènes et à la progestérone, dont la concentration s'élève au cours de la grossesse et qui sont connus pour provoquer une cholestase. Cette susceptibilité s'explique par des polymorphismes de gènes codant des protéines de transport des hépatocytes impliquées dans la sécrétion de la bile .

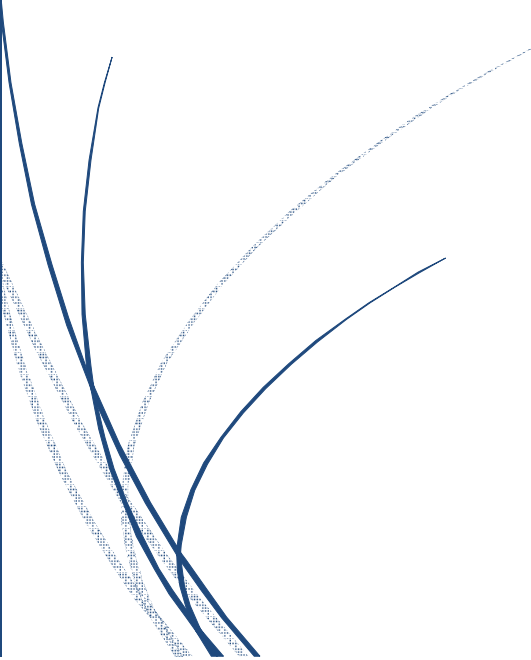
En dehors de la gêne causée par le prurit, le pronostic maternel est bon. La gravité vient de la possibilité de complications fœtales, notamment une prématurité (et ses complications pulmonaires) induite par les équipes obstétricales, ou un décès in utéro. Le traitement par un acide biliaire, l'acide ursodésoxycholique, améliore le prurit et diminue la fréquence des complications fœtales. Il n'a pas été observé d'effets indésirables chez la mère, ni chez le nouveau-né. Dans les formes sévères, un accouchement déclenché entre 37 et 38 semaines d'aménorrhée peut être nécessaire [4].

Objectifs :

- Rappel anatomique et physiologique du foie.
- Physiopathologie de la cholestase intrahépatique gravidique.
- Diagnostic positif et différentiel de la Cholestase liée à la grossesse.
- Evolution sous traitement et pronostic.
- Moyens de prévention de l'hépatopathie gravidique.



***I: Rappel anatomique et physiologique
du foie***



I. Rappel anatomique

La bile, sécrétée par les cellules hépatiques, est d'abord collectée par les voies biliaires intra-hépatiques. Elle est ensuite conduite du foie jusqu'au duodénum par les voies biliaires extra-hépatiques (qui se composent de la voie biliaire principale et de la voie biliaire accessoire).

1.1. Voies biliaires intra-hépatiques

Ce sont des canalicules intra-Lobulaires, cheminant entre les cellules, qui se réunissent en canaux péri-lobulaires; ceux-ci se regroupent entre eux pour former le canal biliaire hépatique droit (qui draine le foie droit) et le canal biliaire hépatique gauche (qui draine le foie gauche).

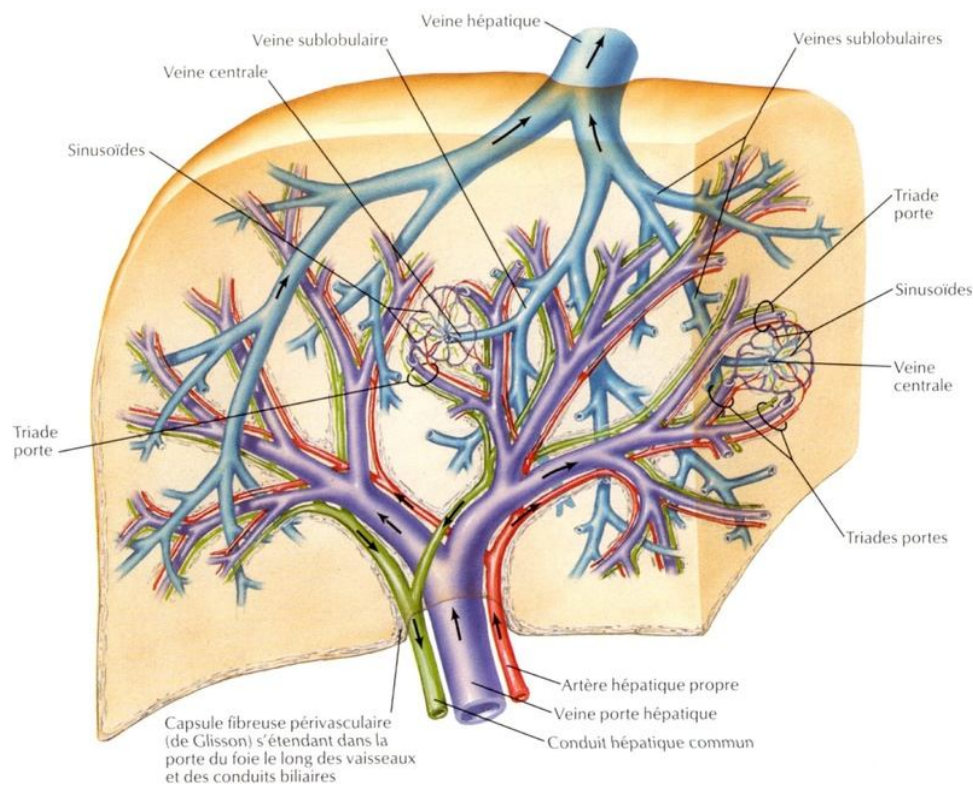


Figure 1: Schéma montrant la distribution des canaux biliaires intra-hépatiques [5, 6].

1.2. Voies biliaires extra-hépatiques:

Les voies biliaires extra-hépatiques sont disposées sur trois niveaux:

- un niveau supérieur, dans les limites de la plaque hilaire ;
- un niveau moyen, péritonéal, pédiculaire ;
- un niveau inférieur, dans la loge duodéno-pancréatique.

1.2.1. Niveau supérieur, convergence biliaire dans la plaque hilaire:

La réunion des conduits hépatiques droit et gauche se fait dans le hile du foie (porta hepatis) et constitue le confluent biliaire supérieur ou convergence biliaire. Celle-ci est entourée par la gaine glissonienne dont l'épaississement au niveau du hile hépatique forme la plaque portale.

1.2.2. Niveau moyen péritonéal:

C'est la partie des voies biliaires qui est la plus accessible chirurgicalement ; elle est représentée par la voie biliaire accessoire qui se jette dans la voie biliaire principale.

➤ Voie biliaire accessoire:

Vésicule biliaire : Réservoir musculo-membraneux, la vésicule biliaire est appliquée à la face inférieure du foie, à la limite des foies droit et gauche, dans une fossette. Longue de 8 à 10 cm, large de 3 à 4 cm, la vésicule biliaire a une morphologie très variable. On lui distingue classiquement trois portions :

- Le corps vésiculaire est orienté d'avant en arrière et de dehors en dedans.

- Le col forme la partie la plus postérieure et la plus étroite de cet organe. Il peut être uni au duodénum ou au côlon par un prolongement du petit omentum formant le ligament cystico-colique ou le ligament cystico-duodénal.
- -Le conduit cystique: prolonge le col vésiculaire, en faisant avec le bassinet un angle ouvert en dedans. De longueur variable, entre 20 et 50 mm, il se dirige en bas et en dedans pour rejoindre le conduit hépatique commun. Son diamètre est de 4 mm environ.

Les modalités d'abouchement du conduit cystique sont très variables puisqu'il peut se jeter dans la voie biliaire principale n'importe où entre la convergence biliaire et l'ampoule de Vater.

➤ **Voie biliaire principale:**

La voie biliaire principale est constituée de deux segments canaux. Le conduit hépatique commun, né de la convergence des conduits hépatiques droit et gauche, se termine à l'abouchement du conduit cystique.

Le conduit cholédoque est constitué de la fusion des conduits cystique et hépatique commun. Il se termine dans la partie descendante du duodénum.

1.2.3 Niveau inférieur rétroduodénal

La voie biliaire principale, d'une longueur de 40 mm à 60 mm, continue son trajet en bas, à droite et en arrière en trois portions distinctes dans la loge duodéno-pancréatique, en situation rétropéritonéale, la portion rétroduodénale, la portion pancréatique et la portion intraduodénale ou intramurale.

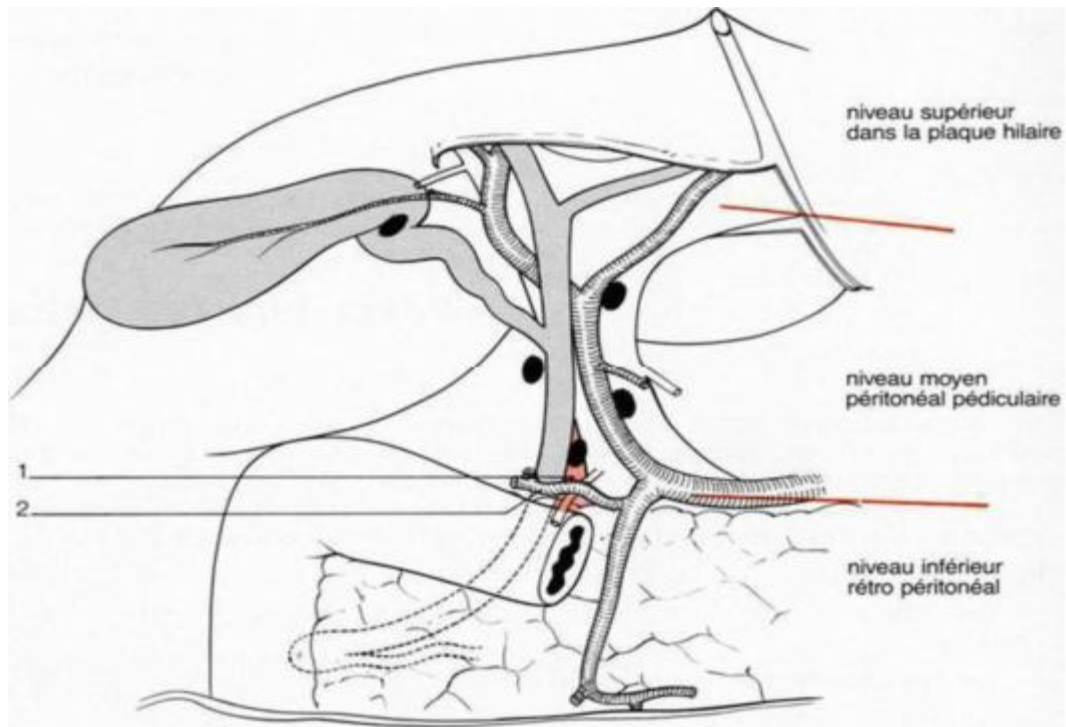


Figure 2 : Schéma montrant les 3 niveaux des voies extrahépatiques [5,6]

1. Triangle inter-porto-cholédocien.
2. Artère pancréatico-duodénale postéro-supérieure

1.3 Structure des voies biliaires:

La vésicule biliaire est constituée de trois tuniques: la muqueuse, la sous muqueuse et la musculaire.

La voie biliaire principale comporte seulement deux tuniques:

- une tunique interne, muqueuse, pourvue de glandes;
- une tunique externe conjonctive élastique avec quelques fibres musculaires.

1.4 Vascularisation des voies biliaires:

1.4.1 Vascularisation artérielle :

Les artères de la voie biliaire principale proviennent essentiellement de l'artère pancréaticoduodénale supérieure droite.

La voie biliaire accessoire reçoit sa vascularisation de l'artère cystique au niveau du col de la vésicule.

1.4.2 Vascularisation veineuse:

Les veines cystiques empruntent deux voies de drainage: l'une, traverse le lit vésiculaire pour gagner la circulation veineuse hépatique ; l'autre, est constituée des deux veines cystiques qui rejoignent soit la branche droite de la veine porte soit l'arcade para-biliaire.

Les veines de la voie biliaire principale sont tributaires de la veine porte.

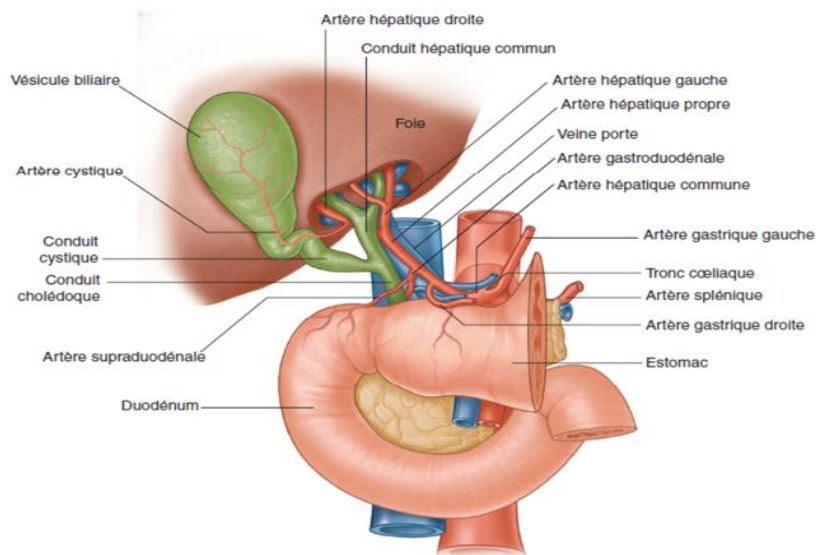


Figure 3 : Schéma montrant la vascularisation des voies biliaires [5, 6]

1.5 Drainage lymphatique:

Le drainage de la voie biliaire accessoire est intriqué avec le drainage du foie, les vaisseaux lymphatiques forment le groupe du bord droit, le groupe de la face inférieure, le groupe du bord gauche et dessinent sur la vésicule la lettre N.

La plupart des collecteurs se rendent soit dans le nœud du col de la vésicule biliaire, soit dans le nœud de l'hiatus.

Les lymphatiques de la voie biliaire principale comprennent des éléments ganglionnaires de volume variable attendant à tous les niveaux des voies biliaires extra-hépatiques, en particulier, le nœud de l'hiatus.

1.6 Innervation:

L'innervation sympathique, comme l'innervation parasympathique, dépendent du plexus cœliaque et du tronc vagal antérieur.

Les filets nerveux accompagnent les faces antérieure et surtout postérieure de la voie biliaire principale [5, 6].

2. Rappel physiologique

La fonction biliaire est une fonction vitale du foie dont le rôle est d'assurer l'élimination des xénobiotiques et de certains endobiotiques potentiellement toxiques comme la bilirubine, le cholestérol et les acides biliaires primaires ou secondaires.

Cette fonction est assurée par le transport vectoriel de substrats à travers trois compartiments : l'espace vasculaire, l'espace hépatocytaire et l'espace biliaire.

2.1 Hépatocyte

Les hépatocytes sont des cellules polarisées disposés en plaques, rangées, faisant face aux sinusoides d'un côté et aux ductules biliaires de l'autre cote. La membrane plasmique est fonctionnellement compartimentée basé sur ces interactions : la membrane basolatéral, ou sinusoidal est spécialisée pour l'échange de métabolites avec circulation du sang. De même, l'apical, ou canaliculaire, la membrane est spécialisée pour la sécrétion de la bile, et la membrane latérale est une jonction des hépatocytes adjacents, est spécialisé dans le traitement intercellulaire [7].

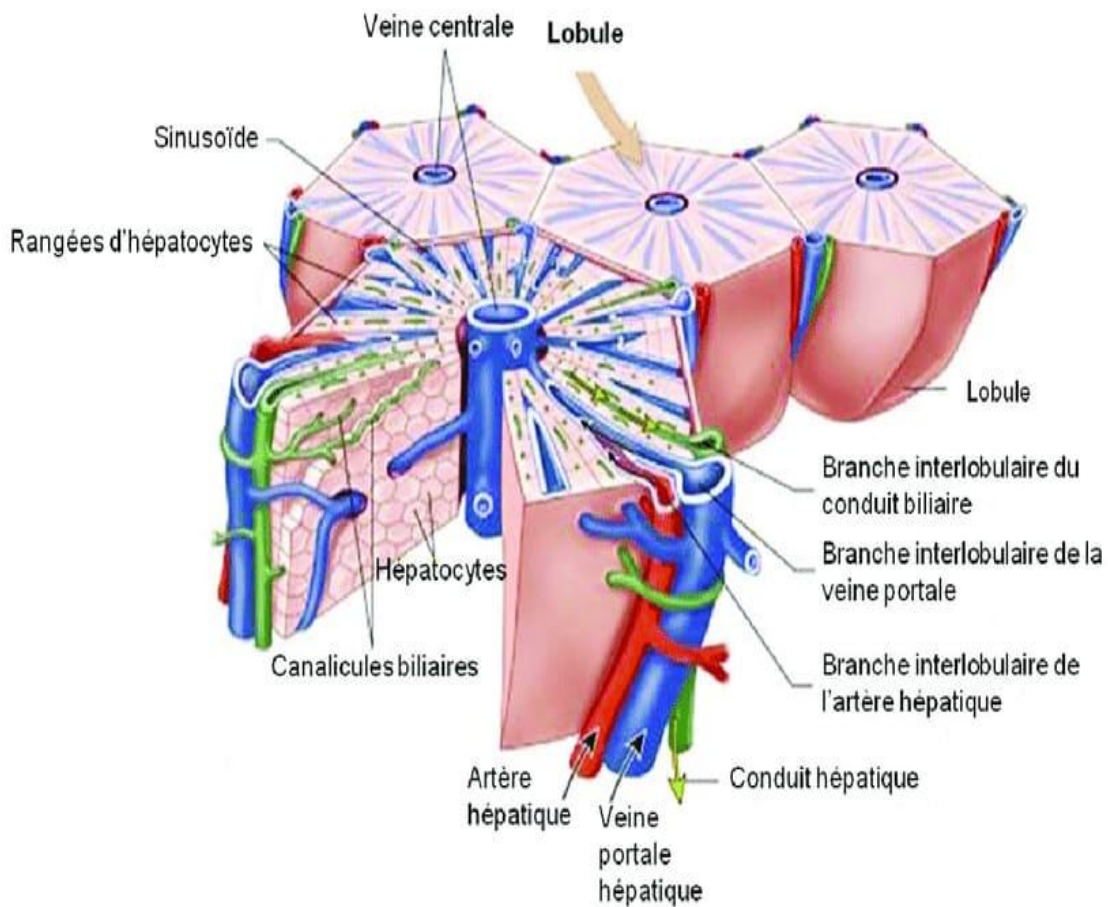


Figure 3 : Schéma montrant la structure du lobule hépatique [5,6].

2.2 Formation de la bile

La bile est une sécrétion aqueuse unique et vitale du foie, formée par les hépatocytes et modifiée en aval par les propriétés d'absorption et de sécrétion de l'épithélium des voies biliaires. La bile est constituée de solutés organiques et inorganiques.

L'unité sécrétoire de la bile est constituée d'un réseau canaliculaire formé par la membrane apicale d'hépatocytes adjacents et celles par des jonctions serrées.

Les canalicules biliaires (~1 µm de diamètre) conduisent le flux de la bile à contre-courant à la direction du flux sanguin porte et se connecter avec le canal de Hering et les canaux biliaires dont le diamètre et la complexité augmentent progressivement avant l'entrée de la bile dans la vésicule biliaire, le canal biliaire commun et l'intestin.

Sécrétion de la bile canaliculaire est déterminé à la fois par des systèmes de transport dépendants et indépendants du sel biliaire, qui sont localisées à la membrane apicale de l'hépatocyte qui fonctionnent comme des pompes d'exportation pour les sels biliaires et autres solutés organiques. Ces transporteurs créent des gradients osmotiques dans la lumière canaliculaire.

La sécrétion de cholangiocytes qui est fortement régulée par les hormones, les seconds messagers, et voies de transduction du signal. La plupart des déterminants de la sécrétion de bile sont maintenant caractérisés au niveau moléculaire dans les modèles animaux et chez l'homme. Les mutations génétiques éclairent leurs nombreuses fonctions [8].

2.3 Transporteurs hépatobiliaires

2.3.1 Transporteurs de la membrane basolatérale

L'ATPase sodium-potassium maintient les gradients de sodium et de potassium. La charge négative relative à l'intérieur de l'hépatocyte favorise l'absorption d'ions chargés positivement, tandis que le gradient de sodium alimente la protéine de cotransporteur de taurocholate dépendant du sodium. Ce transporteur permet l'absorption des acides biliaires conjugués.

En revanche, la protéine de transport des anions organiques ne nécessite pas de sodium pour importer des anions organiques. Il existe plusieurs autres transporteurs sur la surface basolatérale de l'hépatocyte, y compris la protéine de co-transport de taurocholate de sodium, des échangeurs d'ions régulant le pH, tels que l'échangeur sodium-hydrogène et le cotransporteur de bicarbonate de sodium, l'anion organique et le transporteur de cations, et des transporteurs d'acide gras non estérifiés.

2.3.2 Transporteurs de la membrane canaliculaire

Les protéines de transport trouvées dans la membrane canaliculaire sont principalement des membres de la famille des protéines de la cassette de liaison à l'ATP. Ces protéines utilisent le transport actif pour sécréter des molécules et des enzymes dans la bile. Ces protéines de transport incluent la pompe d'exportation de sel biliaire (BSEP), le transporteur multispécifique d'anions organiques (MRP2), les multirésistances aux médicaments 1 et 3 (MDR1 et MDR3), le transporteur phospholipidique dépendant de l'ATP (flippase), le transporteur ATP dépendant des cations organiques, le transporteur de bicarbonate canaliculaire.

Les transporteurs membranaires canaliculaires aident à sécréter des molécules dans la bile contre les gradients de concentration, ainsi que des enzymes telles que la phosphatase alcaline. Les microfilaments contractiles facilitent la sécrétion de bile par les canalicules. La membrane canaliculaire ne représente que 1% de la surface de l'hépatocyte [9].

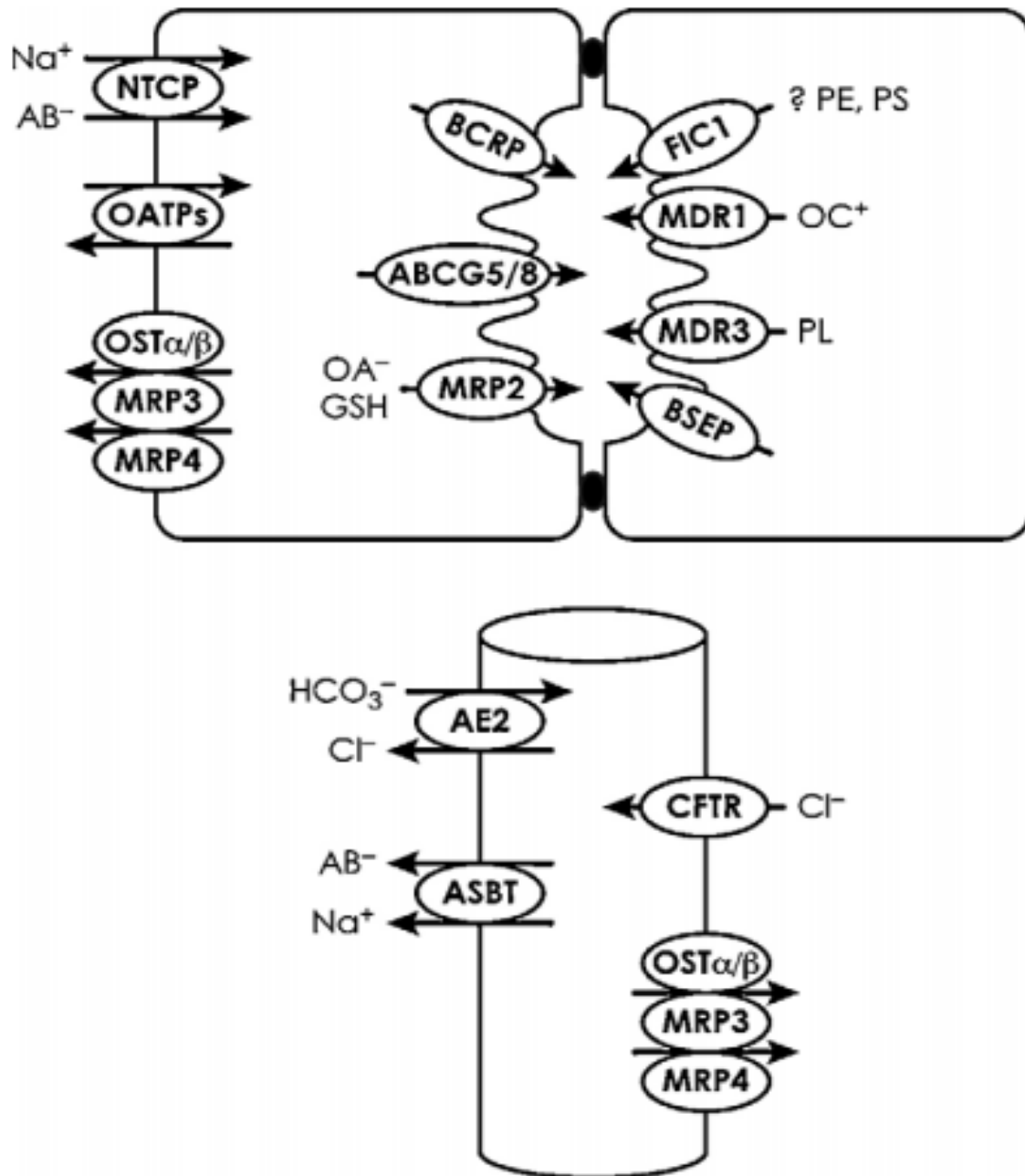


Figure 4 : Localisation des principaux transporteurs hépatobiliaires [1].

2.4 Récepteurs nucléaires

Toutes ces protéines exprimées de façon constitutive par l'hépatocyte ou les cholangiocytes subissent une régulation transcriptionnelle et post-traductionnelle.

La régulation transcriptionnelle est sous le contrôle de récepteurs nucléaires dont les ligands sont les acides biliaires, les oxystérols, la vitamine A et ses dérivés, les xénobiotiques et la vitamine D et dérivées.

Les principaux récepteurs nucléaires impliqués dans l'homéostasie des acides biliaires et l'élimination des endo et xénobiotiques sont le farnesoid X receptor (FXR), le pregnane X receptor (PXR), dont l'homologue humain est le steroid et xenobiotic receptor (SXR), le constitutive androstane receptor (CAR), le liver XR (LXR) et le récepteur de la vitamine D.

Tableau I : Noms, Nomenclature, et fonctions des récepteurs nucléaires [1].

Noms	Nomenclature	Fonctions
Farsenoid X activated receptor	FXR (NR1H4)	Gènes cibles BSEP, SHP, MRP2, CYP . . . , OST / . . .
Pregnane X receptor/steroid X receptor	PXR/SXR (NR1I2)	Gènes cibles CYP3A, MRP2. . .
Liver X receptor alpha	LXR (NR1H3)	Gènes cibles ABCA1, CYP7A1, ABCG8, ABCG5. . . NF-kappa B, COX2, Il6
Vitamin D receptor	VDR (NR111)	Gènes cibles CYP3A4, SULT 2A1, cathelicidin.

2.5 Régulation par les récepteurs nucléaires

Les principaux ligands de FXR sont les acides biliaires hydrophobes, en particulier l'acide biliaire primaire de l'homme, l'acide Chénodésoxycholique.

La liaison de FXR à son ligand, l'acide biliaire, entraîne une diminution de l'expression de NTCP ainsi que de CYP7A1 (7-alpha-hydroxylase) et de CYP8B1 (12-alpha-hydroxylase) responsables de la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol dans l'hépatocyte.

La liaison de l'acide biliaire à FXR et sa fixation sur les gènes cibles entraînent également une augmentation de la transcription et de l'expression de BSEP. Ainsi, FXR est le régulateur de la concentration intrahépatocytaire des acides biliaires. Les effets de FXR sont en partie médiés par le FGF15/19 synthétisé non seulement dans l'entérocyte, mais aussi l'hépatocyte [1].

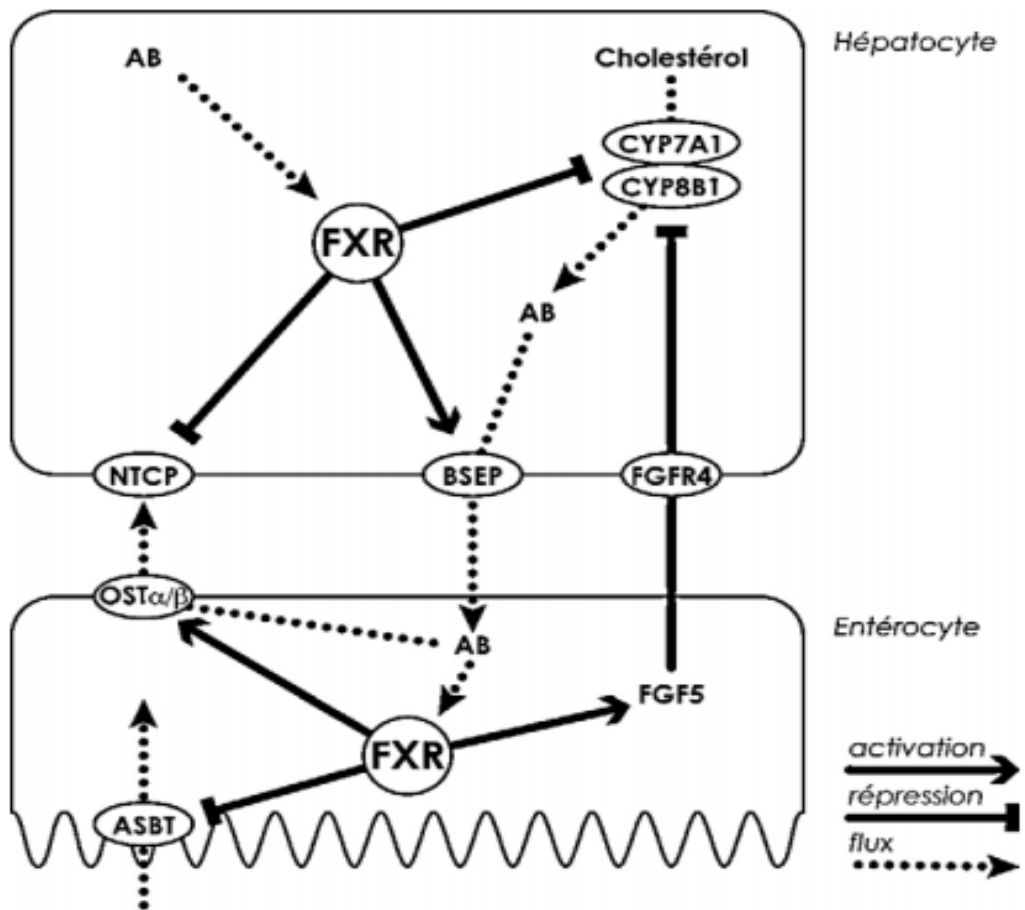


Figure 5 : Régulation de l'homéostasie biliaire par le récepteur nucléaire FXR [1].



II. Physiopathologie

De manière générale, une cholestase correspond à l'ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire. Selon son mécanisme, la cholestase est dénommée extra- ou intrahépatique. Une cholestase extrahépatique est liée à une obstruction des voies biliaires extrahépatiques par une tumeur ou un calcul. Une cholestase intrahépatique est liée à une obstruction des voies biliaires intrahépatiques ou à une diminution de la sécrétion biliaire par atteinte des hépatocytes. La cholestase intrahépatique gravidique elle-même est liée à une diminution de la sécrétion de certains composants de la bile par les hépatocytes [3].

Pathogénie de la CIG est multifactorielle, avec des facteurs génétiques immunitaires, hormonaux et exogènes [4, 10,11]

1. Facteurs génétiques :

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie, dans une voie enzymatique impliquant au moins 17 enzymes.

Leur synthèse et leur transport sont fortement régulés car ils peuvent être cytotoxiques à faibles concentrations. Plusieurs variantes génétiques dans la voie des acides biliaires sont impliquées dans le développement de la CIG, ce qui pourrait expliquer l'incidence plus élevée de la CIG parmi certains groupes ethniques. Des variantes génétiques ont été décrites dans les protéines de transport des acides biliaires, entraînant une diminution du transport des acides biliaires à travers les hépatocytes. Un autre variant génétique se trouve dans le gène codant pour la 3P-glycoprotéine multirésistante aux médicaments (MDR3), un transporteur de phospholipides.

La principale fonction de MDR3 est de protéger les cellules contre les sels biliaires. En l'absence de phospholipides dans la bile, les acides biliaires peuvent provoquer des lésions des cellules hépatiques et conduire à la cholestase. De nombreux autres gènes identifiés impliqués dans le transport des acides biliaires ont été associés à CIG [10].

2. Facteurs immunitaires :

Le placenta sert de barrière immunologique entre la mère et le fœtus, ce qui le protège du rejet immunitaire de la mère. L'antigène G des leucocytes humains (HLA-G) appartient aux paralogues de chaînes lourdes de classe I non classiques HLA et assure la protection contre les effets délétères des cellules tueuses naturelles, des lymphocytes T cytotoxiques, des macrophages et des cellules mononuclées.

HLA-G est fortement exprimé dans les cellules trophoblastiques du placenta et joue donc un rôle important dans la régulation de la tolérance immunitaire pendant la grossesse et le maintien de la gestation.

L'expression de la protéine HLA-G était significativement réduite dans les trophoblastes extravilleux de patients atteints de CIG, alors que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et le TNF - α / interleukine-4 (IL-4) étaient significativement élevés chez les patients atteints de GIG. Par conséquent, il peut être prédit que la régulation à la baisse de HLA-G et le déséquilibre des cytokines T helper 1 (Th1) / Th2 peuvent être associés à la survenue de la CIG.

Les microARN (miARN) sont une classe d'ARN cellulaires qui affectent la traduction ou la stabilité des ARN messagers cibles. Les miARN actifs et matures ont une longueur de 17 à 24 bases et sont des molécules d'ARN simple

brin exprimées dans des cellules eucaryotes, qui sont hautement conservées d'une espèce à l'autre (10 à 12). Les miARN jouent un rôle important dans un certain nombre de processus physiologiques et pathologiques. De nombreuses études ont démontré que les miARN jouent un rôle clé dans la différenciation des cellules immunitaires et la régulation de la réponse immunitaire. miR-148 est un important miARN associé à l'immunité et joue un rôle dans la régulation de l'équilibre immunitaire, la réponse immunitaire innée des cellules dendritiques, la présentation de l'antigène et l'inhibition de production de nombreuses cytokines associées à l'inflammation. Il a été démontré que miR-148a et miR-152 régulent directement l'expression de HLA-G en se liant à la région non traduite en 3 '(UTR) et sont exprimés à des niveaux bas dans le placenta par rapport à d'autres tissus sains. Ces résultats concordent avec les niveaux d'expression élevés spécifiques de HLA-G observés dans le placenta [11].

3. Facteurs hormonaux

Un rôle des œstrogènes et de la progestérone ont été clairement établis dans la CIG. Les études ont bien montré que les œstrogènes sont cholestatiques. Leur concentration sanguine est très élevée au cours de la grossesse. On suppose que cette augmentation, chez des femmes ayant génétiquement une diminution de l'activité d'un transporteur hépatique, peut provoquer une cholestase.

De même, des anomalies du métabolisme de la progestérone, notamment une augmentation des métabolites sulfatés, ont été mises en évidence au cours de la CIG. La production de quantités excessives de métabolites sulfatés pourrait aussi provoquer une cholestase chez des femmes prédisposées [4].

4. Facteurs exogènes

La variation saisonnière de la prévalence de la cholestase obstétricale indique que des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle. On a également observé que seulement 60% des femmes chiliennes qui développent cholestase obstétricale lors d'une grossesse ultérieure. Des polluants dont les pesticides, de l'acide érucique (constituant de l'huile de colza) et une carence alimentaire en sélénium ont été suggérés comme facteurs environnementaux possibles [12].



III. Diagnostic positif et différentiel

1. Diagnostic positif

1.1 Interrogatoire

Il est primordial et précise :

- Terme de la grossesse.
- Antécédents de prurit au cours d'une grossesse ou d'une contraception Orale.
- Notion de prise médicamenteuse.
- Présence du prurit, douleurs abdominales, nausées, vomissements, polyurie-polydipsie [3].

1.2 Clinique

1.2.1 Signes fonctionnels

Une cholestase intrahépatique de la grossesse doit être suspectée chez toutes les femmes enceintes présentant un prurit et ne présentant aucune éruption cutanée. Le prurit est généralement généralisé, avec des démangeaisons plus fortes sur les paumes et la plante des pieds. Beaucoup de femmes touchées ne peuvent pas dormir en raison de la gravité des symptômes. L'apparition des symptômes survient généralement vers la fin du deuxième ou du troisième trimestre, avec jusqu'à 80% des femmes se présentant après 30 semaines de grossesse. Cependant, il a été rapporté que CIG pouvait se présenter dès 7 semaines de gestation et par conséquent, en cas de suspicion clinique de CIG, l'évaluation doit être poursuivie quel que soit l'âge gestationnel au moment où les symptômes apparaissent [12].

On peut estimer son intensité au moyen d'un score de 0 à 4 :

- 0 : absent ;
- 1 : prurit occasionnel (pas tous les jours) ;
- 2 : prurit quotidien discontinu (moins de 50 % du temps) ;
- 3 : prurit quotidien discontinu (plus de 50 % du temps) ;
- 4 : prurit permanent (jour et nuit).

Il existe également des échelles analogiques en forme de règles où le prurit va de « absence totale » à « maximum ». De tels scores ou échelles peuvent être utiles pour évaluer l'effet d'un traitement sur un symptôme particulièrement subjectif [4].

On peut observer une stéatorrhée et les urines foncées, rarement un ictère [1].

1.2.2 Examen clinique

Examen clinique est normal mais on peut noter des excoriations secondaires au grattage. Il n'y a pas de fièvre : la présence d'une fièvre doit évoquer une infection associée, notamment urinaire [4,13]



Figure 6:Images montrant lésions de grattage chez une femme enceinte atteinte de la CIG [14].

1.3 Examens complémentaires

1.3.1 Examens biologiques

1.3.1.1 Bilan hépatique :

Tableau II : Modifications physiologiques des examens biologiques hépatiques au cours de la grossesse [2].

Biologie	Modification pendant la grossesse
Hémoglobine	Diminuée à partir du 2 ^{em} trimestre
Leucocytes	Augmentés
Plaquettes	Normal
TP	Normal
Fibrinogène	Augmentés de 50%
Albumine, protides totaux	Diminués
α et β –globulines	Augmentées
γ globulines	Diminuées
Transaminases	Normales
PAL	Augmentées au 3 ^{em} trimestre
GGT	Normale ou diminuée au 3 ^{em} trimestre
Bilirubine (conjugué et libre)	Normale ou modérément diminuée
Acides biliaires (à jeun)	Normaux
α FP	Augmentée (taux max au 8 ^{em} mois)
Triglycérides	Augmentés
Cholestérol	Augmenté
Acide urique	Diminué
Céruoplasmine	Augmentée

Le diagnostic de la CIG est basé sur l'augmentation des acides biliaires tels que : acide cholique ou chénodésoxycholique.

Les transaminases hépatiques telles que l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALT) sont également généralement élevées en CIG, leur élévation peut précéder celle des acides biliaires de 1 à 2 semaines et elles traduisent la détersion des hépatocytes par les acides biliaires en l'absence de phospholipides. Dans ce cas, les acides biliaires sont utilisés comme marqueur pour le pronostic. L'ALAT est plus sensible que l'AST et peut être multiplié par 2 à 30. Il y a aussi une légère augmentation des taux de bilirubine sérique chez jusqu'à 10% des femmes atteintes de la CIG.

Le TP peut diminuer lorsque la cholestase est prolongée en particulier chez les malades ictériques. Cette diminution du TP est alors secondaire à un déficit en vitamine K, due à une malabsorption de cette dernière. En revanche, le taux du facteur V dont la synthèse ne nécessite pas de vitamine K est toujours normal.

La phosphatase alcaline est également élevée, bien que cela ne soit pas spécifique à la CIG et son augmentation est physiologique chez femme enceinte, car elle est produite en grande quantité par le placenta.

Contrairement à d'autres maladies cholestatiques, les augmentations de gamma glutamyl transférase (GGT) sont moins fréquentes [4,10].

1.3.1.2 Sérologie :

La sérologie pour hépatite A, B, C, virus d'Epstein Barr (EBV) et cytomégalovirus(CMV) aidera à exclure la pathologie virale.

1.3.1.3 Examen cytbactériologique des urines :

ECBU est systématique devant les signes de cholestase. L'infection urinaire peut s'associer à une cholestase.

1.3.1.4 Auto-anticorps sériques :

Recherche des anticorps anti-muscle lisse, des microsomes foie-rein (LKM) et anti -mitochondriaux aidera à identifier les femmes atteintes d'hépatite chronique active ou de cirrhose biliaire primitive [2, 3, 12,15].

Tableau III : Critères diagnostiques de la cholestase intrahépatique gravidique [16].

Critères diagnostiques de la CIG	
Acides biliaires :	Elévation
Normal : 0 -14 $\mu\text{moles/l}$	Modérée <40 μmol
	Sévère $\geq 40 \mu\text{mol/l}$
Enzymes hépatiques :	Normal ou moyennement élevé
Normal	
ALAT : 6-32 IU/L	
ASAT : 1 ^{er} trimestre : 10 IU/L	
2 ^{em} trimestre : 11 IU/L	
3 ^{em} trimestre : 11 IU/L	
Prurit	Présent
TA	Normal
Exposition aux allergènes	Absent
Douleur épigastrique ou abdominal	Absent
Symptômes associés	Absent

1.3.2 Explorations morphologiques

L'échographie est l'examen morphologique de choix à réaliser dans le diagnostic étiologique des cholestases. La facilité d'accès, le caractère non invasif, peu onéreux, non ionisant, l'absence de contre-indication sont autant de facteurs qui font que cet examen est le prolongement naturel de l'examen clinique. Il peut être réalisé au lit du malade.

Il permet de savoir s'il s'agit d'une cholestase extrahépatique par la mise en évidence d'une dilatation des voies biliaires. La sensibilité de cet examen dans la détection d'une dilatation des voies biliaires et d'une obstruction des voies biliaires varie entre 55 et 91 %. La sensibilité augmente lorsque la concentration sérique en bilirubine s'aggrave et avec la durée prolongée de l'ictère. Le canal hépatique commun, dont le diamètre transversal est inférieur à 7 mm, doit être considéré comme normal. Un obstacle est possible lorsqu'il est plus large.

Les voies biliaires intrahépatiques normales peuvent être détectées. Lorsqu'elles sont dilatées, elles deviennent évidentes et sont parfois plus larges que les branches portales adjacentes (signes du canon de fusil). Le doppler est un moyen utile pour différencier les vaisseaux des voies biliaires, car ces dernières ne génèrent aucun signal enregistrable. Les dilatations intrahépatiques sont plus évidentes dans le lobe gauche, même en cas d'obstruction symétrique car ce secteur est plus facilement étudié. Quand les voies biliaires intrahépatiques sont dilatées, l'obstruction biliaire est presque certaine [17].

Le foie à l'échographie devrait être normal dans notre contexte. Si des anomalies sont constatées lors d'une échographie du foie, il convient d'explorer d'autres causes du prurit et des anomalies du bilan biologique [10].

1.3.3 Examen histologique

À l'examen histologique du foie, il existe des lésions de cholestase pure avec des dépôts de pigments biliaires canaliculaires et intrahépatocytaires prédominant dans la région centrolobaire. Les espaces portes sont normaux. Cependant, la ponction biopsie hépatique est habituellement inutile pour faire le diagnostic d'une cholestase intrahépatique gravidique [4,10].

2. Diagnostic différentiel

2.1 Pathologies hépatiques

Les maladies du foie pendant la grossesse sont généralement classées en troubles du foie qui ne se manifestent que pendant la grossesse et maladies du foie survenues au cours de la grossesse. Cinq troubles hépatiques spécifiques à la grossesse sont: l'hyperémèse gravidique, la prééclampsie / éclampsie, le syndrome d'hémolyse, des tests hépatiques élevés et l'insuffisance plaquettaire (HELLP) et la stéatose hépatique aiguë. Ces troubles surviennent généralement à des moments spécifiques au cours de la grossesse et peuvent entraîner une morbidité et une mortalité maternelles et fœtales significatives. Les maladies hépatiques chroniques qui se produisent de manière concomitante au cours de la grossesse comprennent les maladies hépatiques cholestatiques, l'hépatite auto-immune, la maladie de Wilson et l'hépatite virale.

Étant donné la complexité de ces troubles et les risques potentiels pour la mère et le fœtus, il est important que les obstétriciens et les gastro-entérologues / hépatologues collaborent pour assurer la prise en charge de la maladie du foie au cours de la grossesse [18].

2.1.1 Hépatopathies liées à la grossesse

Tableau IV: Hépatopathies spécifiques de la grossesse en fonction du terme [2].

	1 ^{er} trimestre	2 ^{em} trimestre	3 ^{em} trimestre	Postpartum
Hyperemesis gravidarum	*	Possible		
Prééclampsie-HELLP Syndrome		*	*	*
Stéatose hépatique aigue gravidique		Possible	*	

2.1.1.1 Grossesse intrahépatique

Une grossesse extra-utérine dans l'abdomen est rarement observée, représentant près de 1% de toutes les grossesses extra-utérines. Mais la grossesse extra-utérine dans le foie est exceptionnellement rare. L'échographie ou le scanner permet de confirmer le diagnostic [19].

2.1.1.2 Vomissement gravidique

Les nausées et vomissements gravidiques touchent 70 à 85 % des femmes au cours de la grossesse et sont surtout présents au premier trimestre, se résolvant spontanément. Ils restent en général bénins et n'entraînent pas d'effets néfastes sur l'issue de la grossesse.

L'hyperémèse gravidique (HG) est une forme sévère et incoercible des nausées et vomissements et affecte 0,3 à 2 % des grossesses. Ces vomissements incoercibles représentent la première cause d'hospitalisation des femmes enceintes au cours du premier trimestre et la deuxième cause d'hospitalisation après la menace d'accouchement prématuré si on considère l'ensemble de la grossesse.

Les critères de Fairweather définissent l'HG à partir d'un des critères suivants : vomissements incoercibles malgré un traitement symptomatique, une perte de poids supérieure à 5 %, une déshydratation et/ou une acétonurie, des troubles ioniques (hypokaliémie, hyponatrémie).

L'HG simple a été définie pour des vomissements incoercibles sans retentissement sur la prise pondérale (gain pondéral supérieur ou égal à 7 kg). L'HG était considérée comme sévère lorsque la prise pondérale au cours de la grossesse était strictement inférieure à 7 kg.

Bilan hépato-pancréatique montraient une grande disparité avec des valeurs extrêmes jusqu'à dix fois la normale. Vingt pour cent des patientes ont présenté une cytololyse hépatique. Aucune hépatite n'a été diagnostiquée par sérologie [20].

2.1.1.3 Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est une pathologie rare survenant durant le troisième trimestre de grossesse, découverte par Sheehan en 1940, elle représente la seule hépatopathie gravidique responsable d'une insuffisance hépatique aiguë. Dans la moitié des cas, des manifestations d'hypertension artérielle gravidique y sont associées.

La SHAG est une affection à ne pas méconnaître, car une prise en charge précoce améliore considérablement le pronostic fœtal et maternel. L'évolution est favorable sous traitement, mais au prix d'un accroissement des dépenses de santé et, parfois, d'importantes séquelles neurologiques.

La coagulopathie sévère, l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, l'ascite, l'hypoglycémie, et l'élévation significative des taux sériques de transaminases et de la bilirubine sont les principales caractéristiques de la SHAG comme dans notre cas clinique. Mais le diagnostic de certitude est la biopsie hépatique qui montre en évidence des microvésicules graisseuses au sein des hépatocytes mais cet examen n'est pas toujours possible vu les troubles de la crase sanguine.

La physiopathologie de la SHAG reste encore discutée, mais les études ont révélé une incidence plus élevée chez les femmes qui ont une mutation génétique qui affecte leur voie mitochondriale d'oxydation des acides gras et qui portent un fœtus avec carence d'une longue chaîne-3- hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase.

Le traitement consiste l'interruption de grossesse, associée à une correction symptomatique des désordres biologiques et à prévenir les complications maternelles. L'accouchement par voie basse est préférable en cas de troubles majeurs de la coagulation et/ou de mort fœtale in utero. Avant 1980, les taux de mortalité maternelle et fœtale étaient environ de 75% et les principales causes étaient l'œdème cérébral, l'hémorragie gastro-intestinale, l'insuffisance rénale, la coagulopathie, la pancréatite, et la septicémie. La mortalité a été réduite à moins de 10% à l'heure actuelle en raison d'une meilleure reconnaissance et prise en charge multidisciplinaire [21,22].

2.1.1.4 Pré-éclampsie/éclampsie/syndrome HELLP

La pré-éclampsie est une pathologie hypertensive de la grossesse compliquant 1 à 5 % des grossesses. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la pré-éclampsie mis à part l'arrêt de la grossesse. Lorsque la pré-éclampsie survient prématurément la poursuite de la grossesse peut se justifier afin de limiter les séquelles post-natales de la prématurité. Les modalités de prise en charge de la pré-éclampsie dépendent essentiellement de la sévérité de la pathologie et l'âge gestationnel.

Les principales mesures du traitement conservateur reposent sur le contrôle de la pression artérielle, la corticothérapie à visée fœtale et l'administration de sulfate de magnésium à visée de neuro-protection maternelle ou périnatale. Avant 37 SA, l'indication de naissance repose sur la balance entre les bénéfices escomptés pour l'enfant et le risques maternel de l'expectative. Après 37 SA, la naissance doit être organisée. La prévention de la prééclampsie repose actuellement sur

l'aspirine à faibles doses, uniquement pour les patientes ayant un antécédent de prééclampsie [23].

Le syndrome de HELLP a été décrit pour la première fois en 1982 par Weinstein et al. et le terme HELLP désigne un acronyme utilisé pour décrire l'état clinique conduisant à l'hémolyse, à une augmentation des enzymes hépatiques et à un faible nombre de plaquettes.

La fréquence varie de 0,5 à 0,9% des grossesses et se manifeste préférentiellement entre la 27ème et la 37ème semaine de grossesse.

Environ 30% des cas surviennent après l'accouchement. Les symptômes cliniques typiques du syndrome de HELLP sont les suivants: douleur dans l'abdomen du quadrant supérieur droit ou douleur épigastrique, nausée et vomissements

Le traitement repose sur l'évacuation utérine rapide et le traitement de la prééclampsie éventuellement associée [24].

2.1.2 Hépatopathies non liées à la grossesse

2.1.2.1 Hépatopathies aiguës intercurrentes

➤ Hépatites virales alphabétiques

Les hépatites virales pendant la grossesse sont assez bien définies, notamment les hépatites A, B, C, D et E. Pour le VHB, les experts recommandent que le dépistage soit réalisé dès le 1er examen prénatal comme pour le VIH, laissant le temps de réaliser ensuite la recherche d'ADN du VHB si la femme est AgHBs+ et de décider d'un éventuel traitement antiviral chez la mère au dernier trimestre

de la grossesse. De même, le dépistage devrait inclure chez la femme enceinte à la fois l'AgHBs mais aussi les anticorps antiHBs et antiHBc. Pour le VHC, les experts souhaitent notamment que le dépistage du VHC soit maintenant recommandé en France chez toute femme enceinte et réalisé au 1er examen prénatal.

➤ **Hépatites virales non alphabétiques**

En revanche, les hépatites virales dites non alphabétiques, comme les hépatites à Herpesviridae [cytomégalovirus (CMV), varicelle-zona virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV) ou herpes simplex virus (HSV)] sont peu décrites. L'hépatite herpétique est plus fréquente pendant la grossesse, avec un risque néonatal en péripartum. Une infection à VZV est à risque pour le fœtus notamment, avec une possible transmission verticale à type de varicelle congénitale ou néonatale. Alors que l'infection à EBV semble bénigne pendant la grossesse, celle à CMV est à fort risque de malformations congénitales. La prise en charge de ces patientes dépend donc du terme de la grossesse, mais surtout du type de virus en cause. Le diagnostic étiologique est donc indispensable pour adapter les traitements et le suivi obstétrical [25,26].

2.1.2.2 Hépatopathies chroniques

➤ **Hépatite B, C, D**

➤ **Tumeurs hépatiques**

L'hémangiome, l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome sont les lésions bénignes les plus fréquemment retrouvées. .

Les tumeurs hépatiques malignes peuvent être primitives (carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome) ou secondaires. La grossesse

aggraverait le pronostic du carcinome hépatocellulaire. Le mauvais pronostic de ces tumeurs amène à discuter une interruption de grossesse afin de traiter la lésion [2].

➤ **Cirrhose**

Un prurit gravidique est observé chez 25 % des femmes cirrhotiques. Il est souhaitable de réaliser chez ces patientes en fin de deuxième trimestre un dosage de transaminases et d'acides biliaires: en cas d'anomalie du bilan, un traitement préventif par AUDC peut être proposé [2].

Hépatites auto-immunes

L'hépatite auto-immune (HAI) est définie par une histologie hépatique évocatrice avec notamment une hépatite d'interface, une élévation modérée des transaminases, une hypergammaglobulinémie à IgG et la présence d'auto anticorps sériques (anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM1 ou anti-SLA).

Toutes les femmes avec AIH devraient suivre un conseil avant la conception, et l'importance de leur traitement immunosuppresseur doit être souligné [27].

➤ **Cirrhose biliaire primitive**

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique cholestatique, longtemps asymptomatique, qui atteint les petits canaux biliaires interlobulaires et septaux. L'étiologie de la CBP est inconnue mais est probablement influencée par une association de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux.

La grossesse doit faire l'objet d'un suivi rapproché, avec surveillance régulière maternelle et fœtale, dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire associant l'obstétricien et l'hépatologue. Le traitement médical de la CBP repose sur l'utilisation de l'acide **ursodésoxycholique (AUDC)** [28].

➤ **Cholangite sclérosante primitive**

La cholangite sclérosante primitive est une hépatopathie cholestatique rare caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires de moyen et gros calibre [29].

➤ **Maladie de Wilson**

La maladie de Wilson est une maladie rare autosomique récessive due à une diminution de l'élimination du cuivre dans la bile et son accumulation toxique dans les organes en particulier le cerveau, le foie, l'œil et le rein d'où son hétérogénéité clinique. Les manifestations ophtalmologiques représentent des critères diagnostics importants. Le traitement précoce permet une réversibilité des déficits; non traitée la maladie de Wilson est létale.

Le traitement est basé sur les chélateurs de cuivre: D penicillamine, trientine, climercaprol, tetrathiomolybdate et zinc [30].

➤ **Hémochromatose génétique**

Définies comme étant des surcharges en fer d'origine génétique, les hémochromatoses se différencient des surcharges en fer secondaires ou acquises, en particulier post-transfusionnelles. Les hémochromatoses correspondent à plusieurs affections, dont la plus fréquente, l'hémochromatose liée au gène HFE (ou hémochromatose de type 1) a été identifiée génétiquement en 1996. Cette

avancée diagnostique déterminante a permis la découverte ultérieure de situations de surcharges génétiques non liées au gène HFE, dénommées hémochromatoses 2, 3 et 4, auxquelles peuvent s'ajouter quelques autres entités [31].

➤ **Maladie de Fabry, maladie de Gaucher**

La maladie de Fabry est une maladie lysosomale héréditaire. Une mutation du gène GLA provoque une déficience de l'enzyme α -galactosidase [32].

La maladie de Gaucher (MG) est une affection génétique qui se transmet sur le mode autosomique récessif (plus de 300 mutations décrites). Elle est due au déficit en glucocérébrosidase, enzyme lysosomale encore appelée β -glucosidase acide

Un consensus et des recommandations actualisées autorisent dans la plupart des cas le traitement par imiglucérase pendant la grossesse et l'allaitement. Ces recommandations doivent être adaptées à la sévérité de la maladie dont on connaît le caractère très hétérogène et au désir de la patiente parfaitement informée de l'évolution possible et des possibilités thérapeutiques [33].

2.2 Pathologies extrahépatiques

2.2.1 Infection urinaire

Une infection urinaire peut s'associer à une cholestase. Un examen Cyto-bactériologique des urines doit donc être systématique réalisé devant la découverte d'une cholestase.

2.2.2 Toxicité médicamenteuse

La recherche d'une prise médicamenteuse est indispensable devant la survenue d'une hépatopathie au cours de la grossesse.

La méthyldopa utilisée dans l'hypertension artérielle gravidique, le paracétamol et les antibiotiques sont les plus fréquents pourvoyeurs. Une élévation transitoire des transaminases peut être observée lors de l'introduction d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

2.2.3 Syndrome de Budd-Chiari et thrombose de la veine porte

La grossesse et le postpartum sont associés à une hypercoagulabilité liée à une augmentation de certains facteurs de la coagulation, une diminution des inhibiteurs naturels de la coagulation et à une baisse de l'activité des inhibiteurs de la fibrinolyse. Une thrombose d'une ou plusieurs veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ou de la veine porte peut survenir au cours de la grossesse ou dans les 6 mois du postpartum. Une insuffisance hépatique associée à des transaminases élevées peut compliquer l'évolution [2].

2.2.4 Lithiase biliaire

Le risque de survenue de lithiase biliaire est accru, lié, d'une part, à l'hypotonie des voies biliaires responsable d'une stase vésiculaire engendrée par la progestérone, et d'autre part, à l'augmentation de la concentration en cholestérol de la bile secondaire à l'hyperœstrogénie. Un sludge vésiculaire est observé chez environ 30 % des femmes enceintes. Il disparaît le plus souvent dans l'année qui suit l'accouchement [34].

2.2.5 Dermatoses

Les dermatoses spécifiques de la grossesse incluent la dermatose polymorphe de la grossesse, l'eczéma atopique de la grossesse et la pemphigoïde gestationnelle.

L'impétigo herpétiforme n'est pas, stricto sensu, des dermatoses spécifiques de la grossesse. Toutefois, leur connaissance est importante étant donné les risques materno-fœtaux encourus. La dermatose polymorphe gravidique est une dermatose prurigineuse survenant le plus fréquemment au cours du troisième trimestre chez des femmes primipares sans risque maternel ni fœtal. L'eczéma atopique de la grossesse est une entité encore controversée englobant des poussées d'eczéma ou de prurigo avec une association inconstante à un antécédent personnel d'atopie [35].



IV. Pronostic maternel et fœtal

1. Pronostic maternel

En règle, le pronostic maternel est excellent, en dehors de cas où la CIG « révèle » une maladie associée [36].

Le taux de survenue d'au moins une complication maternelle était significativement plus élevé en cas CIG précoce, les MAP étaient significativement plus fréquents dans ce groupe, que la CIG soit sévère ou modérée, ainsi que le taux de césarienne est augmenté [37].

Une malabsorption due à une cholestase persistante peut entraîner une carence en vitamine K entraînant une hémorragie de la délivrance et en pospartum (définie comme un saignement supérieur à 500 ml).

La régression des anomalies biologiques dans le post-partum est le plus souvent rapide et leur persistance dans le postpartum doit faire discuter le diagnostic d'une hépatopathie chronique révélée ou aggravée par la grossesse.

Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement [4].

La contraception orale œstro-progestative peut, rarement, entraîner une cholestase chez une femme ayant un antécédent de CIG. Cependant, cette contraception ne doit pas être contre-indiquée. Elle peut comporter un œstrogène faiblement dosé ou un progestatif, une fois les tests hépatiques revenus à la normale. La patiente doit être informée de la possibilité de survenue d'un prurit et il est prudent de contrôler les tests hépatiques 3 à 6 mois après le début du traitement [38].

La CIG récidive fréquemment, mais non pas constamment, aux grossesses ultérieures.

Le risque de lithiase vésiculaire est augmenté chez femmes ayant un antécédent de CIG [39].

2. Pronostic fœtal

La CIG pose un risque important pour le fœtus en termes de morbidité et mortalité périnatales, accouchement prématuré, détresse et coloration au méconium.

L'incidence de la coloration au méconium du liquide amniotique est 25% à 45%, alors que la détresse fœtale aiguë, l'accouchement prématuré et la mort fœtale intra-utérine ont été démontrés dans 22%, 44% et 2% des cas respectivement.

Le pronostic fœtal n'a pas été corrélé à la sévérité des signes et symptômes maternels. Cependant, certaines études ont suggéré que les taux sériques d'acides biliaires pourraient être liés à une augmentation de la mortalité fœtale quand le taux des acides biliaires sériques est $\geq 40 \mu\text{mol} / \text{L}$ [38,40].

2.1 Prématurité

La prématurité est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme la survenue d'une naissance avant 37 semaines d'aménorrhées (SA) révolues, le terme de grossesse étant estimé à partir de la date du premier jour des dernières règles et/ou à l'aide d'une échographie réalisée au cours du premier trimestre de grossesse. On distingue habituellement la prématurité tardive (naissances entre 34 et 36 SA révolues), la prématurité modérée (32 à 33 SA), la grande prématurité (28 à 31 SA) et la très grande prématurité (< 28 SA). Les extrêmes prématurés (nés avant 26 SA) constituent une population à risque particulièrement élevé. Le poids de naissance et les causes ayant conduit à un accouchement prématuré n'interviennent pas dans cette classification.

2.1.1 Survie

Le taux de survie est défini habituellement par le pourcentage d'enfants sortant vivants de l'hôpital par rapport au total des naissances vivantes. le terme de naissance est un facteur pronostique majeur.

2.1.2 Morbidité néonatale

Plusieurs types de complications peuvent survenir lors de l'hospitalisation initiale des grands prématurés : complications neurologiques (atteinte de la substance blanche, hémorragie intraventriculaire et/ou intraparenchymateuse), respiratoires (maladie des membranes hyalines, dysplasie bronchopulmonaire), digestives (perforation digestive précoce, entérocolite ulcéronécrosante), infectieuses, ou encore ophtalmologiques (rétinopathie du prématuré). Le principal facteur de risque est l'âge gestationnel [41].



Figure 7 : Prématuré hospitalisé au service de néonatalogie [42]

2.2 Mort fœtal in utéro

La MFIU fait référence par définition à l'arrêt spontané de l'activité cardiaque du fœtus, à un stade gestationnel supérieur à 14 semaines d'aménorrhée. Cet arrêt de la grossesse peut avoir lieu avant travail (mort fœtale antepartum) ou en cours de travail (mort fœtale intrapartum).

Selon OMS un décès *in utero* est confirmé à la naissance « par l'absence de mouvement respiratoire du fœtus ou de battement cardiaque, ou de perception de battement du cordon, ou de contraction volontaire des muscles, sans prérequis d'un âge gestationnel ». Cependant, si l'âge gestationnel n'est pas nécessaire pour définir un mort-né, la classification internationale des maladies distingue les morts fœtales précoces (entre 500 et 1000 g ou entre 22 SA et 28 SA) des morts fœtales *in utero* tardives (supérieures à 1000 g, ou après 28 SA) [43].



Figure 8 : Mort né [44]

2.3 Détresse respiratoire

La présence d'un ou plusieurs des signes suivants: une fréquence respiratoire anormale (tachypnée > 60 respirations / min, bradypnée < 30 respirations / min, pauses respiratoires ou apnée) ou des signes de respiration difficile (grognements expiratoires, flambée, récessions intercostales, récessions xyphoïdiennes ou asynchronisme thoraco-abdominal), avec ou sans cyanose.

C'est une cause principale des admissions en service de néonatalogie et de taux de mortalité élevé [45].

2.4 Liquide amniotique teinté

Liquide amniotique teinté au méconium résultant du passage du contenu colique fœtal dans la cavité amniotique. La composition du méconium d'un fœtus à terme est principalement de l'eau (70% à 80%).

Les autres constituants comprennent les mucopolysaccharides, cholestérol et ses précurseurs, protéines, lipides, acides et sels biliaires (donnant la couleur verte caractéristique), enzymes pancréatique, interleukine-8, phospholipase A2, cellules squameuses, et vernix caseosa (substance blanche recouvrant la peau du nouveau-né).

LAT peut agir directement et indirectement sur les tissus exposés. Ses effets dépendent de la concentration de méconium, de la durée d'exposition, et la présence de facteurs de stress associés (hypoxie, infection).

LAT a longtemps été associé à des effets potentiellement indésirables notamment le syndrome d'aspiration méconiale (MAS), admission en unité de soins intensifs néonataux (UNSI), septicémie néonatale, paralysie cérébrale, convulsions et maladies pulmonaires [46].



Figure 9: Nouveau né avec de liquide méconial [47].



V. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement médicamenteux

1.1 Traitement de la cholestase

1.1.1 Acide ursodesoxycholéque (Delursan®, Ursolvan®)

Un objectif majeur du traitement pharmacologique de la cholestase est de soulager le prurit. Les lignes directrices de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) recommande AUDC (10–20 mg / kg par jour) en tant que traitement de première intention de la CIG, il améliore également les tests de la fonction hépatique dans de nombreux cas.

AUDC est un acide biliaire hydrophile présent à très faibles concentrations dans la bile humaine normale (3 à 5 % de la totalité des acides biliaires).

Compte tenu de ces propriétés physicochimiques, l'absorption dans l'intestin grêle de l'AUDC dépend de la dissolution par solubilisation dans les micelles mixtes d'acides biliaires endogènes. En pratique, cela signifie qu'il doit être ingéré au moment ou à la fin des repas afin d'obtenir une absorption correcte. L'extraction hépatique de premier passage est de l'ordre de 50 %, la demi-vie dans l'organisme de l'ordre de trois à cinq jours.

L'AUDC est largement utilisé dans le traitement de cholestases intrahépatiques chroniques en dehors de la grossesse, en particulier la cirrhose biliaire primitive.

Le mécanisme de cet effet, que la CIG partage avec d'autres maladies cholestatiques est hypothétique. AUDC protège contre les effets toxiques des acides biliaires physiologiques, qui sont hydrophobes et détergents.

En pratique le traitement par AUDC peut être débuté dès que le diagnostic de cholestase est confirmé (signes cliniques compatibles et anomalies des tests

hépatiques sur deux prélèvement différents), et après avoir rapidement éliminé les principales causes de cholestase intercurrentes à la grossesse. Le délai d'action de l'AUDC sur les tests hépatiques est d'environ une ou deux semaines. Il est préférable de poursuivre le traitement jusqu'à l'accouchement.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez la mère (en dehors d'une diarrhée occasionnelle), ni chez l'enfant.

AUDC augmenter le transport des acides biliaires à travers le placenta [4,48].



Figure 10 : Acide ursodésoxycholique Ursolvan® [49].

1.1.2 Cholestyramine

La cholestyramine est une résine échangeuse d'ions qui échange les ions chlorures contre les sels biliaires qu'elle lie. Elle diminue l'absorption iléale des acides biliaires et accroît leur excrétion fécale.

La posologie est de 8 à 16 g/j. Le traitement par cholestyramine doit être débuté à doses progressives et les prises réparties dans la journée. La prise du matin doit être prise avant le petit déjeuner. En l'absence d'autres molécules efficaces et facilement utilisables durant la grossesse, avant l'utilisation de l'AUDC, la cholestyramine a longtemps été considérée comme traitement de première intention de la cholestase intra hépatique gravidique.

La cholestyramine a donc été largement utilisée dans cette indication avec un effet sur le prurit et les tests hépatiques probablement modeste. Du fait de son effet chélateur, la prise de cholestyramine peut entraîner ou aggraver une carence en vitamine K liée à la cholestase. Compte tenu de cet effet chélateur, en cas d'association avec l'AUDC, il faut veiller à décaler l'horaire des prises entre les deux médicaments plusieurs heures [3,38].

1.1.3 S-Adénosyl-L-méthionine

La SAME est le principal glutathion précurseur et donneur de groupe méthyle impliqué dans la synthèse de phosphatidylcholine. Il n'influence pas seulement la composition et la fluidité du plasma des hépatocytes, mais augmente également la méthylation et excrétion biliaire des métabolites hormonaux [38].

1.1.4 Dexaméthasone

Il est moins efficace pour réduire le prurit [38].

1.1.5 Rifampicine

La rifampicine, un agoniste du PXR (pregnane X receptor), est un inducteur enzymatique du cytochrome P450, en particulier de CYP3A4. Ainsi, agirait-elle sur le prurit en augmentant le métabolisme de substances pruritogènes, favorisant leur élimination rénale sous forme hydroxylée. De plus, son effet antibactérien au niveau intestinal pourrait modifier le métabolisme intestinal de substances pruritogènes [50].

1.1.6 Plasmaphérèses

Les échanges plasmatiques ont été utilisés en cas de cholestase intrahépatique gravidique sévère, précoce et résistante à l'AUDC [3,38].

1.2 Traitement du prurit

1.2.1 Antihistaminiques

La prise de 25 à 50 mg d'hydroxyzine (Atarax®) en particulier le soir peut améliorer la tolérance d'un prurit persistant.



Figure 11 : Antihistaminique Atarax® [51]

1.2.2 Crème de menthol

Une crème aqueuse à 1% de menthol peut aider soulagement du prurit.

1.3 Traitement de la carence en vitamine K

En cas de diminution du taux de TP, l'administration de vitamine K par voie parentérale permet de traiter efficacement l'hypovitaminose K et de réduire le risque d'hémorragie de la délivrance [38].

2. Conduite à tenir obstétricale

La conduite à tenir obstétricale a essentiellement pour but d'éviter la survenue d'une MFIU, dont le risque est actuellement évalué entre 1 à 2 %.

En effet, le bénéfice attendu d'un déclenchement systématique avant le terme théorique (diminution de la fréquence de la MFIU) se fait au prix d'une surmorbidity maternelle (césariennes électives ou secondaires à un échec de déclenchement) et néonatale (complications liées à la prématurité en particulier détresse respiratoire et hospitalisation en néonatalogie).

L'hospitalisation se discute habituellement à partir de la 36^{ème} SA pour intensifier la surveillance. Celle-ci consiste en une quantification quotidienne du prurit et des mouvements fœtaux actifs, un rythme cardiaque fœtal(RCF) trois fois par jour, Il convient cependant de souligner que le Doppler ombilical n'est pas justifié puisqu'il n'existe pas d'association entre insuffisance utéroplacentaire et CIG. Des examens biologiques sanguins (TP, transaminases, bilirubine, et acides biliaires) une ou deux fois par semaine, un score biophysique de Manning une fois par semaine.

Entre 36 et 38 SA, un déclenchement ou une extraction fœtale est envisagée en cas de cholestase sévère. La cholestase est habituellement considérée comme sévère lorsque la concentration des acides biliaires est supérieure à 40 mol/l ou lorsqu'il existe un ictère (bilirubinémie totale supérieure à 18 mg/L ou 30 mol/). Un antécédent personnel de MFIU liée à une cholestase peut également intervenir dans la décision.

La majorité des auteurs recommandaient donc une politique de déclenchement systématique à 38 SA, date à laquelle la maturité pulmonaire est le plus souvent acquise .

Cependant, plus récemment, le Royal College of Obstetricians and Gynecologists évoque un taux de MFIU comparable à celui de la population générale et conclut qu'il n'y aurait donc aucune donnée suffisante pour encourager ou réfuter une naissance anticipée dans le but de prévenir ce risque mais que la conduite à tenir serait à discuter avec la patiente après information loyale.

Si bien qu'en l'absence de recommandations fondées sur des preuves, la décision de provoquer un accouchement doit être prise sur une base individuelle en fonction de la gravité de la cholestase, des effets du traitement par l'AUDC et des données de la surveillance fœtale attentive à la recherche de signes d'hypoxie [3, 10,38].

3. Conduite à tenir néonatale

3.1 Prise en charge de nouveau-né bien portant

La période postnatale immédiate est une période particulièrement sensible puisqu'il s'agit d'une étape fondamentale d'adaptation physiologique et psychologique à la fois pour la mère et le nouveau-né.

3.1.1 Clampage du cordon

Différentes modalités de clampage du cordon ; immédiates, retardées de quelques minutes ou après des manœuvres de positionnement, ont été proposées. Le texte de l'OMS évoque le fait « qu'un clampage retardé de deux à trois minutes augmenterait la transfusion placentaire et augmenterait le capital en fer du nouveau-né mais favoriserait le risque d'ictère néonatal ».

Le délai de clampage, s'il reste limité à quelques minutes ne semble donc pas présenter de risques pour le nouveau-né et sa mère mais les bénéfices semblent limités dans nos conditions d'exercices.

3.1.2 Mise en peau à peau immédiate et prolongée

La méthode peau à peau ou autrement dit méthode de Kangourou (MK) favorise notamment la stabilité cardiorespiratoire, l'équilibre thermique et le sommeil du nouveau-né. Son intérêt a également été démontré dans la réussite de l'allaitement maternel. Enfin, le devenir à moyen terme des nouveau-nés est meilleur en termes de développement psychomoteur et d'interactions avec leurs parents.

3.1.2.1 Effet sur l'allaitement

L'AM représente le mode d'alimentation le plus approprié pour tous les nourrissons.

Les nouveau-nés ayant bénéficié d'un contact prolongé avec leur mère présentent un succès de la première mise au sein et de l'allongement de la durée de l'allaitement maternel.

3.1.2.2 Effet sur la température

La MK permet un meilleur maintien de la température périphérique chez les nouveau-nés.

3.1.2.3 Effet sur le comportement

La mise en peau à peau du nouveau-né avec réalisation d'une mise au sein précoce en salle de naissance semble favoriser la qualité du lien mère-bébé précoce.

1.1.3 Aspiration gastrique et dépistage de l'atrésie œsophagienne

1.1.4 Aspiration nasogastrique et le dépistage de l'atrésie des choanes

1.1.5 Bain

Le bénéfice du bain par rapport à une toilette au gant sur la régulation thermique mais aussi une diminution du taux de pleurs.

La réalisation d'un bain ne semble donc pas avoir d'effets secondaires délétères s'il est réalisé dans des conditions appropriées. Il est cependant recommandé de ne pas le pratiquer avant la première mise au sein pour ne pas perturber l'environnement olfactif du nouveau-né.

3.1.1.6 Soins de cordon

Le cordon devra être « coupé avec lame stérile ».

3. 1.1.7 Désinfection oculaire

La désinfection oculaire a pour but de prévenir de l'ophtalmie gonococcique.

1.1.8 Supplémentation en vitamine K

Elle se fait soit par une dose unique en intramusculaire ou des doses orales répétées pour prévenir la maladie hémorragique des nouveau-nés [52-54].

3.2 Prise en charge de Nouveau-né prématuré

Le monitoring et la surveillance d'un nouveau-né prématuré dépendent de son adaptation à la vie extra-utérine, de son terme et de son poids de naissance.

Le monitoring devra comprendre entre autres la prise de constantes vitales (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle, coloration, saturation en oxygène, diurèse, température), une surveillance biologique (glycémie capillaire, dosage de la calcémie avec numération formule sanguine-dosage de plaquettes principalement à j3 compte tenu du risque majoré à cette période d'hypocalcémie et de thrombopénie), une surveillance digestive (transit, ballonnement, résidus gastriques si sonde d'alimentation entérale) et une surveillance neurologique (électroencéphalogramme, échographie transfontanellaire, éventuelle imagerie par résonance magnétique) selon le terme du nouveau-né.

3.2.1 Prise en charge en salle de naissance

Le risque de mauvaise adaptation justifie la présence d'un pédiatre en salle de naissance. La prise en charge d'une éventuelle asphyxie périnatale sera guidée par les recommandations internationales.

Le risque accru de dysplasie bronchopulmonaire doit conduire à une ventilation du nouveau-né prématuré avec une stratégie de protection pulmonaire, en particulier

par l'utilisation d'un insufflateur à pression contrôlé (type Neopuff). Il permet de maintenir des pressions constantes et contrôlées, ainsi qu'une pression expiratoire positive pour limiter le travail respiratoire.

Le risque d'hypothermie doit conduire à un séchage immédiat avec le maintien de la chaîne du chaud. (Sac en polyéthylène, couverture de survie, peau-à-peau) L'intérêt du portage maternel en peau-à-peau par la méthode kangourou a également été montré comme efficace dans la stabilisation de la température.

3.2.2 Régulation glycémique

Il est recommandé de surveiller systématiquement la glycémie des nouveau-nés pendant au moins 72 heures (accord professionnel).

Les épisodes d'hypoglycémie modérée ($< 2,6$ mmol/L) seront pris en charge en fonction du type d'alimentation du nouveau-né. En cas d'alimentation orale exclusive et selon la situation, il devra être entrepris une majoration des tétées au sein, le complément d'un lait artificiel pour prématurés et/ou un enrichissement en polymères de glucose. En présence d'une alimentation entérale par sonde, la mise en nutrition entérale à débit continu (NEDC) permet d'améliorer la régulation glycémique. Chez le nouveau-né avec une alimentation parentérale, il convient de majorer les apports glucidiques ainsi que d'optimiser les autres apports caloriques (protidiques et lipidiques).

En cas d'hypoglycémie sévère ($< 1,4$ mmol/L) ou symptomatique (trémulations, hypotonie, convulsions), la prise en charge comprend en urgence l'administration de glucosé à 10 % par voie intraveineuse rapide ou par sonde gastrique en l'attente d'une voie d'abord.

3.2.3 Prise en charge nutritionnelle

En raison de leur immaturité digestive et de leurs particularités physiologiques, l'alimentation entérale est assurée préférentiellement par le lait maternel dont les bénéfices physiologiques, digestifs, mais aussi nutritionnels, immunologiques et psychosociaux à court et à long terme sont bien documentés.

La réussite de l'AM chez cette population de nouveau-nés vulnérables est essentielle et devrait être une priorité pour les mères et pour les professionnels de santé.

En cas de grande prématurité < 32 SA, la prise en charge nutritionnelle doit s'efforcer d'optimiser les apports caloriques par l'utilisation d'une voie parentérale. Cette alimentation parentérale est administrée via un cathéter central dans toutes les situations où le soluté a une osmolarité trop élevée pour être administrée par voie périphérique, ainsi que lorsque la voie parentérale est utilisée de façon prolongée.

3.2.4 Prévention et traitement des infections

Le risque infectieux est secondaire à la leuconéutropénie associée au faible poids de naissance. La prévention repose sur des règles strictes d'asepsie. Il n'y a pas d'indication à une antibioprophylaxie ni à un traitement par GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) [54,55].

3.3 Prise en charge de nouveau-né en détresse respiratoire

Le diagnostic de DR impose une prise en charge au minimum en unité de soins intensifs néonataux, voire en unité de réanimation néonatale. S'il ne s'y trouve déjà, le nouveau-né doit donc y être transféré immédiatement, localement si ces unités sont présentes, ou par une ambulance de transport pédiatrique médicalisé (Service médical d'urgence régional) après mise en condition et stabilisation de la situation respiratoire et hémodynamique.

La conduite à tenir implique, quasiment dans le même temps que le traitement, d'évaluer les échanges gazeux.

Il faut dans un premier temps assurer des échanges gazeux satisfaisants avec, en premier lieu, la désobstruction des voies aériennes supérieures, puis la mise en place d'un support respiratoire. Celui-ci est réalisé suivant la gravité par une simple oxygénothérapie (sous-nasale ou par enceinte), par l'application d'une pression positive continue par voie nasale et, si ces traitements n'améliorent pas significativement la situation, ou si les signes de DR sont d'emblée sévères (score de Silverman supérieur à 5, épuisement avec pauses respiratoires), ou s'il existe des troubles hémodynamiques ou neurologiques, ou en cas de grande prématurité, en recourant à l'intubation et la ventilation mécanique.

Outre l'assistance respiratoire, il convient d'assurer une prise en charge méthodique et rigoureuse, commune à toutes les situations d'urgence :

- Vidange gastrique et pose d'une sonde gastrique (par voie buccale afin de ne pas obstruer les narines, en particulier si l'enfant n'est pas intubé) ;
- Installation de l'enfant en incubateur, en décubitus dorsal avec asservissement de la température de l'incubateur à la température cutanée ;
- Surveillance (monitorage) de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, et de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls (SpO₂) ;

- Abord veineux (voie périphérique ou cathétérisme de la veine ombilicale selon la gravité et les difficultés de perfusion) afin d'assurer un apport glucidique et électrolytique adapté, ainsi qu'un éventuel remplissage s'il existe des troubles hémodynamiques ;
- • Antibiothérapie à discuter.

Tableau V : Score de Silverman [56].

	0	1	2
Tirage intercostal	Absent	Visible	Marqué
Entonnoir xiphoïdien	Absent	Discret	Marqué
Balancement Thoraco- Abdominal	Gonflement inspiratoire synchrone	Gonflement inspiratoire abdominal	Gonflement abdominal et rétraction thoracique
Battement des ailes du nez	Absent	Discret	Marqué
Geignement expiratoire	Absent	Audible seulement au stéthoscope	Audible à l'oreille

*La respiration est normale lorsque le total du score est nul.

3.4 Prise en charge de nouveau-né avec de liquide teinté

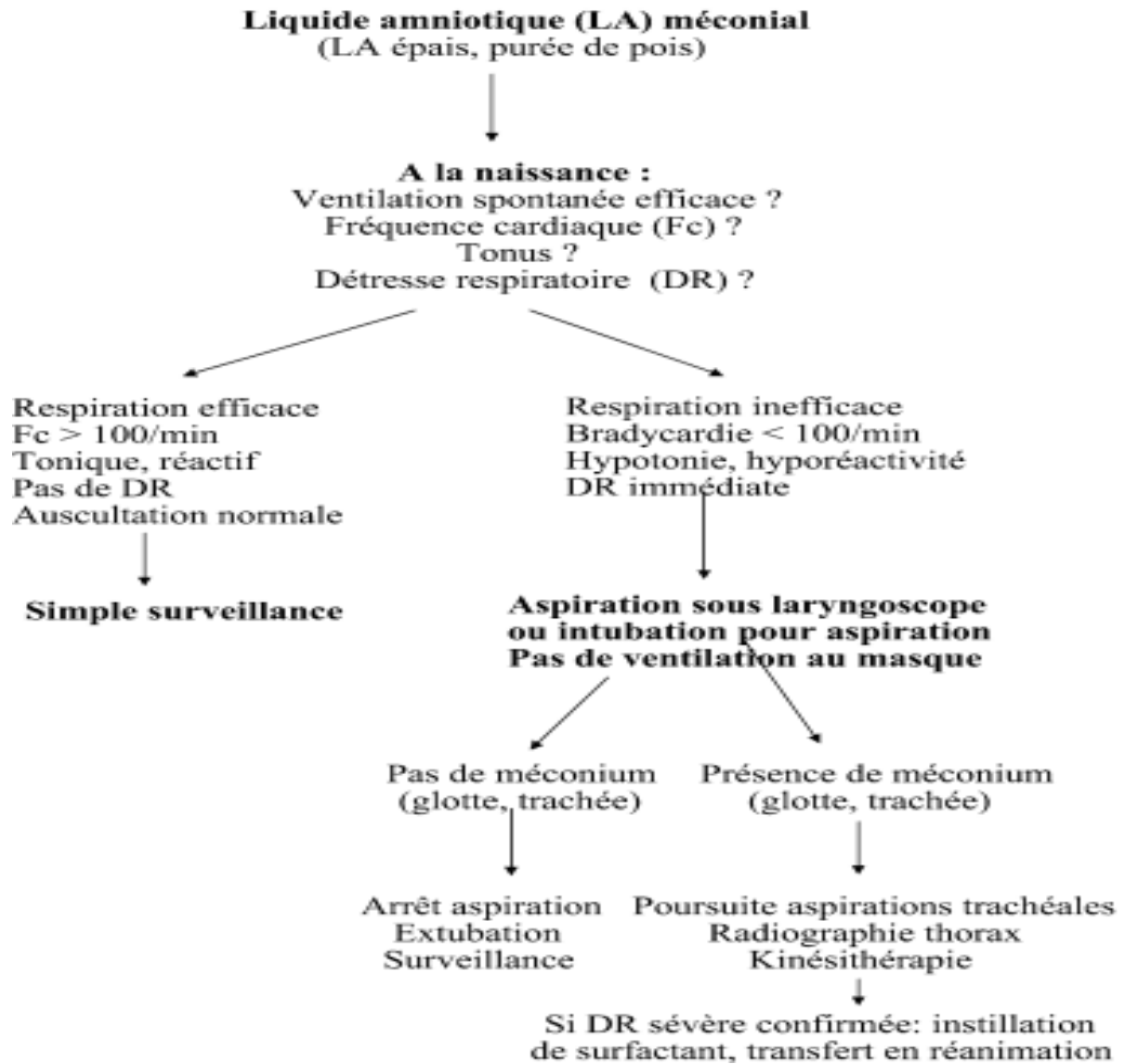


Figure 12 : Algorithme en cas de liquide méconial [57].

4. Conduite à tenir en postpartum

La consultation postnatale clôture le suivi de grossesse. Elle a un rôle de synthèse, d'information de la patiente et de ses praticiens habituels. Elle a pour objectif d'identifier les séquelles et conséquences de la grossesse afin de proposer à la patiente une prise en charge adaptée. Elle doit également permettre de rechercher les facteurs de risque pour une prochaine grossesse, notamment ceux qui seraient accessibles à un traitement en dehors de la grossesse qui permettrait d'améliorer le pronostic d'une grossesse ultérieure.

4.1 Évaluation de l'état physique de la mère

L'objectif est de rechercher des séquelles physiques liées à la grossesse, l'accouchement et le post-partum et d'évaluer l'état de santé global de la femme.

4.2 Évaluation de l'état psychique de la mère

L'évaluation de l'état psychique de la mère et de la qualité de la relation mère-enfant.

4.3 Soutenir l'allaitement maternel

Le rôle des professionnels dans le soutien à l'allaitement maternel [58].

Cas particulier : MFIU

L'absence d'inhibition de la lactation peut être associée à un inconfort lié à la montée laiteuse, se traduisant par des douleurs mammaires, un engorgement mammaire ou une galactorrhée.

Si la patiente le désire, après explication des bénéfices et risques et vérification de l'absence de contre-indication maternelle, une inhibition de la lactation pourra être débutée dans les 24 h après l'accouchement par de la cabergoline ou du lisuride, seuls traitements pharmacologiques ayant l'AMM dans cette indication. La bromocriptine n'a plus l'AMM dans l'inhibition de la lactation en raison des effets indésirables graves rapportés. Le bandage des seins n'est pas recommandé car l'inconfort engendré peut être plus important que celui lié à la montée laiteuse.

En absence de traitement médicamenteux, la lactation s'interrompt d'elle-même en une à deux semaines.

Si la montée laiteuse occasionne un inconfort trop important, il est possible d'utiliser un antalgique comme le paracétamol. Lorsqu'un engorgement survient, il peut être traité par un anti-inflammatoire [43].

4.4 Contraception

La CIG modifie l'attitude de la très grande majorité des gynécologues-obstétriciens quant à la contraception. Ce sont les méthodes locales ou mécaniques qui sont préférées le plus souvent.

Si les œstroprogestatifs ne sont pas formellement contre-indiqués, leur prescription doit préférer les pilules faiblement dosées (20 ou 30 d'éthynil-oestradiol) et ne s'envisager qu'après normalisation des tests hépatiques. La patiente devra par ailleurs être informée du risque de récurrence du prurit [59].

4.5 Surveillance hépatique

L'étude souligne l'importance pour les gynécologues-obstétriciens d'une surveillance hépatique maternelle en cas de cholestase intrahépatique gravidique.

Le risque d'hépatopathie chronique est augmenté chez les femmes avec une cholestase gravidique, sans qu'il soit possible de savoir si elle était antérieure à la grossesse ou non.

En l'absence de normalisation avant la sortie de la maternité, il est recommandé de contrôler le bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, PAL, bilirubine) 8 semaines après l'accouchement. Il est recommandé d'adresser la patiente à un médecin gastro-entérologue en cas de formes sévères, familiales, récidivantes, avec gamma-GT élevées ou en l'absence de normalisation du bilan hépatique de contrôle réalisé 8 semaines après l'accouchement [58].



VI. Prévention

1. Prévention primaire :

But : dépistage des patientes à risque accru de complication gravidique qui se fait au moyen de consultation préconceptionnelle et de consultation prénatale.

Toutes les grossesses et accouchements sont considérés comme comportant un risque potentiel, comme le précise le CNGOF « la grossesse et l'accouchement sont considérés par les professionnels comme des événements potentiellement dangereux justifiant une prise en charge de type médical, un recours large aux moyens techniques et l'emploi d'un même schéma de prise en charge pour toutes les grossesses. »

Tableau VI : Montre le nombre de consultations prénatales [59].

CONSULTATIONS	7 consultations sont prises en charge à 100% pendant la grossesse ainsi qu'un entretien individuel ou en couple au cours du 1 ^{er} trimestre (réalisés par un médecin ou une sage-femme)
----------------------	---

Tableau VII: Montre le nombre et la date des examens échographiques [59].

ÉCHOGRAPHIES	3 échographies sont systématiquement proposées aux femmes. En cas de pathologies fœtales ou de grossesse pathologique, des échographies supplémentaires peuvent être prises en charge avec l'accord de l'Assurance Maladie							
	< 10 SA	< 15 SA	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois	7 ^e mois	8 ^e mois	9 ^e mois
1 ^{er} échographie (entre 11 et 13 SA et 6 jours)								
2 ^e échographie (entre 20 et 25 SA)								
3 ^e échographie (entre 30 et 35 SA)								

Tableau VIII : Montre les examens biologiques à faire au cours de la grossesse [59].

EXAMENS BIOLOGIQUES COMPLÉMENTAIRES								
obligatoires*	< 10 SA	< 15 SA	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois	7 ^e mois	8 ^e mois	9 ^e mois
• Groupe sanguin (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell)	①						②	
• Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI) : - si Rhésus D négatif : à toutes les femmes - si Rhésus D positif : aux femmes avec un passé transfusionnel								
• RAI, à l'exclusion de Ac dirigés contre les Ag A et B								
• Sérologie toxoplasmose		③	③	③	③	③	③	③
• Sérologie rubéole		④						
• Sérologie syphilis								
• Glycosurie et protéinurie								
• Recherche de l'Ag HBs								
• Hémogramme								
à proposer systématiquement	< 10 SA	< 15 SA	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois	7 ^e mois	8 ^e mois	9 ^e mois
• Sérologie VIH 1 et 2								
• Prélèvement vaginal avec recherche de streptocoque B (entre 35 et 38 SA)								
• Frottis cervical ⑦								
à proposer systématiquement	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre						
• Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales	⑤	⑥						
à proposer éventuellement en fonction de la situation clinique	< 10 SA	< 15 SA	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois	7 ^e mois	8 ^e mois	9 ^e mois
• ECBU ⑧								
• Dépistage d'une anémie (hémogramme) en cas de facteurs de risque								

Précisions sur les modalités de prescription :

1. -Uniquement en cas de première grossesse, si la patiente ne possède pas de carte de groupe sanguin complet (deux déterminations).
2. Si détermination non faite avant.
3. En cas de négativité du résultat précédent.
4. En cas de négativité du résultat précédent, il est recommandé de prescrire une sérologie jusqu'à 18 SA.

5. Dépistage combiné du 1er trimestre des anomalies chromosomiques fœtales associant mesure de la clarté nucale (1ère échographie réalisée entre 11 et 13 SA et 6 jours) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et β -hCG libre).
6. Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales : marqueurs du 2^e trimestre (15 à 18 SA) en l'absence d'un dépistage combiné au 1er trimestre.
7. Si le dernier frottis cervical date de plus de deux à trois ans.
8. En cas d'antécédents d'infections urinaires, de diabète, ou de bandelette urinaire positive [59].

Recommandations de suivi de grossesse définies par HAS :

1. Objectifs des recommandations sont :

- l'identification des situations à risque pouvant potentiellement compliquer la grossesse ;
- d'adapter le suivi en conséquence. Ces recommandations précisent pour chacune des situations à risque identifiées (avant, au début ou en cours de grossesse) le type de suivi approprié en termes de professionnels de santé et de lieu d'accouchement requis a minima. Elles décrivent également les modalités de suivi des femmes enceintes ne présentant pas de complications, ce qui correspond à la majorité des grossesses.

Cette démarche vise à améliorer la qualité de l'accompagnement global et à mieux intégrer les souhaits des femmes et des couples.

Ces recommandations n'abordent pas :

- Les conduites thérapeutiques à mettre en place en cas de situation à risque ;
- les modalités du suivi, le choix des structures et lieux d'accouchement à adapter aux cas de grossesses à haut niveau de risque ;

2. Identification des situations à risque pour l'orientation des femmes enceintes :

La grossesse doit se dérouler sous une surveillance médicale attentive. Les risques relatifs de survenue de complications au cours de la grossesse ou de l'accouchement sont élevés en présence de certaines pathologies ou de certains antécédents. En fonction de la fréquence et de la nature du risque, certaines grossesses doivent faire l'objet d'investigations complémentaires afin d'orienter si besoin la femme vers un suivi adapté.

- les facteurs de risque généraux, dont les antécédents familiaux, les facteurs sociaux et environnementaux ; les toxiques ;
- les antécédents personnels préexistants, gynécologiques ou non ;
- les antécédents personnels liés à une grossesse précédente ;
- les facteurs de risque médicaux ;
- les maladies infectieuses ;
- les facteurs de risque gynécologiques et obstétricaux.

3. Type de suivi

Deux types de suivi (suivi A et suivi B) et deux procédures d'orientation (demande d'avis A1 et demande d'avis A2) sont définis par accord professionnel, en fonction des professionnels de santé impliqués ou à solliciter

Suivi A : lorsque la grossesse se déroule sans situations à risque ou lorsque ces situations relèvent d'un faible niveau de risque, le suivi régulier peut être assuré par une sage-femme ou un médecin (généraliste, gynécologue médical ou gynécologue-obstétricien) selon le choix de la femme.

Avis A1 : l'avis d'un gynécologue-obstétricien et/ou d'un autre spécialiste est conseillé.

Avis A2 : l'avis d'un gynécologue-obstétricien est nécessaire. L'avis complémentaire d'un autre spécialiste peut également être nécessaire.

Suivi B : lorsque les situations à risque détectées permettent de statuer sur un niveau de risque élevé, le suivi régulier doit être assuré par un gynécologue-obstétricien.

En fonction de la situation à risque, à l'issue de la demande d'avis A1 ou bien A2, si le risque est infirmé ou si le pronostic est favorable, la grossesse est maintenue dans le suivi d'origine (suivi A). Dans le cas contraire, si le risque est confirmé ou si l'évolution est défavorable, la grossesse est considérée à haut risque et le suivi devient un suivi B. Cet état peut être transitoire et un retour à une situation de bas risque et à un suivi A est possible.

Il est recommandé que les médecins généralistes comme tous les professionnels impliqués dans le suivi des grossesses bénéficient d'une formation théorique et pratique adaptées et qu'ils exercent dans la cadre d'une collaboration ville-hôpital et, selon les possibilités locales, dans un réseau de périnatalité.

Les médecins généralistes et les gynécologues médicaux ou les sages-femmes (acteurs de soins de santé primaires) ont la responsabilité d'évaluer le niveau de risque des femmes et d'en référer, en cas de présence ou d'apparition de facteurs de risque, auprès des gynécologues-obstétriciens (acteurs de soins de santé secondaires).

La femme est libre du choix du professionnel de santé qui la suit. Elle doit être informée des différentes modalités de suivi, notamment du champ de compétence de chacun des professionnels impliqués. Afin de pallier le manque actuel de données, il est recommandé de mener des études comparant simultanément ces différents types de suivi sur des critères cliniques et économiques.

4. Assurer la continuité du suivi

Il est recommandé que le suivi des femmes soit assuré autant que possible par un groupe restreint de professionnels, idéalement par une même personne. Il est nécessaire de souligner l'importance de la coordination et de la collaboration entre les professionnels afin de ne pas multiplier les intervenants, les consultations ou les examens.

Il est recommandé qu'une personne « coordinatrice » dans ce groupe restreint de professionnels facilite l'organisation et la continuité des soins ainsi que les articulations avec le secteur social et les réseaux d'aide et de soutien. Le « maître d'œuvre » du suivi régulier, déterminé en fonction du choix de la femme et du niveau de risque évalué, peut tenir ce rôle de coordonnateur.

Afin d'améliorer la centralisation des informations relatives au suivi de la grossesse dans un dossier médical personnel ou un carnet de suivi unique et partagé, les propositions suivantes sont formulées :

- détention du dossier médical par les femmes elles-mêmes (en leur expliquant son importance afin qu'elles le présentent elles mêmes aux professionnels) ;
- informatisation du dossier médical.

5. Apprécier le niveau de risque

La surveillance de la grossesse est une démarche continue et évolutive au fur et à mesure de la grossesse, et ce jusqu'à la consultation du 9^e mois ou l'accouchement. Il est recommandé que le niveau de risque soit apprécié le plus précocement possible, autant que possible avant la grossesse dans le cadre du suivi gynécologique de la femme quand elle exprime son désir de grossesse (principe d'une consultation préconceptionnelle) ou lors de la 1^{re} consultation de suivi de grossesse avant 10 semaines d'aménorrhée. Cette anticipation vise à recommander précocement des changements dans les comportements à risque, à prévenir certains risques, notamment infectieux, et éventuellement des troubles métaboliques au cours de la grossesse.

6. Consultation préconceptionnelle

La consultation préconceptionnelle peut être réalisée, selon le choix de la femme, par le médecin traitant, le gynécologue médical, le gynécologue-obstétricien ou la sage-femme. Il est recommandé que tout autre spécialiste qui suit éventuellement la femme pour une pathologie chronique préexistante adopte la même démarche afin d'équilibrer cette pathologie ou d'adapter les traitements en cours.

- Examens prescrits :
 - groupe sanguin (ABO, phénotypes rhésus complet et Kell) complété par une recherche d'agglutinines irrégulières
 - toxoplasmose et rubéole
- Examens proposés : - sérologie VIH (population à risque)
- Recherche des facteurs de risque ciblée en particulier sur les pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète)
- Toxiques Sensibilisation aux effets du tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'usage de produits illicites et de médicaments tératogènes
- Prévention des anomalies de fermeture du tube neural
- Examen gynécologique Frottis cervical de dépistage des dysplasies cervicales s'il date de plus de 2 à 3 ans
- Informations générales sur le suivi de la grossesse

7. Consultation prénatale

7.1 Premier examen prénatal avant 10 SA

L'un des objectifs majeurs de la 1^{ère} consultation est d'identifier les éventuelles situations à risque afin d'évaluer le niveau de risque. Il en découle le type de suivi possible et la demande d'un avis spécialisé éventuel (avis A1 ou A2). En complément de l'appréciation du niveau de risque initial.

Il est recommandé que la 1^{ère} consultation ait lieu avant 10 SA. Cela permet :

- de programmer les examens à des dates déterminées, notamment la première échographie (entre 11 et 13 SA et 6 jours) ;
- de prescrire précocement un bilan prénatal.

Les objectifs de l'échographie systématiquement proposée au 1^{er} trimestre (entre 11 et 13 SA et 6 jours) sont :

La datation de la grossesse ;

L'identification des grossesses gémellaires et de leur chorionicité ;

L'évaluation du risque d'anomalie chromosomique ou le dépistage de certaines malformations (clarté nucale).

Dans le contexte de suivi échographique d'une grossesse à bas risque, le Comité national technique de l'échographie fœtale a recommandé d'adresser la patiente à un centre de référence en cas d'image anormale et de reconstrôler lorsque des difficultés techniques ne permettent pas de réaliser ce dépistage.

Tableau IX: Déroulement de la première consultation [60].

Établir le diagnostic de grossesse	- Interrogatoire, examen clinique - β -hCG qualitatif en cas de doute
Dater la grossesse	Échographie de datation dans les cas incertains
Réaliser un examen clinique général et gynécologique	Prise de la pression artérielle, mesure de la taille, du poids, examen des seins, frottis cervical (si plus de 2 à 3 ans)
Recherche des facteurs de risque ciblée en particulier sur les pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète)	Adaptation du traitement en cours
Proposer le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales	. Dépistage combiné du 1er trimestre de la grossesse, associant mesure de la clarté nucale (échographie réalisée entre 11 et 13 SA et 6 jours) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et β -hCG libre)
Prévenir les malformations du tube neural (jusqu'à 8 SA)	Complément nutritionnel : supplémentation en folates à raison de 400 μ g/jour
Donner une information orale sur le suivi général de la grossesse (étayée par une information écrite disponible dans le carnet de maternité)	Alimentation et mode de vie, risques infectieux alimentaires, organisation des soins au sein d'un réseau périnatalité, droits et avantages liés à la maternité, examens de dépistage.
Débuter l'élaboration d'un projet de naissance avec la femme enceinte ou le couple (à compléter lors de l'entretien individuel ou en couple du 1er trimestre et les séances de préparation à la naissance et à la parentalité)	Information sur le déroulement global de la grossesse, l'accouchement et la naissance, le calendrier des consultations prénatales (si datation certaine), l'adaptation possible des conditions de travail (médecin du travail), La durée du congé maternité, les droits sociaux liés à la grossesse, l'allaitement maternel

7.2 Deuxième examen prénatal avant 15 SA révolues

La 2^{ème} consultation est fixée après la première échographie (entre 11- 13 SA et 6 jours) mais avant la 15e SA révolue, qui est la date limite pour déclarer la grossesse aux organismes de prestations familiales et d'assurance maladie.

- Établir la déclaration de grossesse et fixer la date présumée d'accouchement
- Réaliser un examen clinique : Prise de la pression artérielle ; mesure du poids ; mesure de la hauteur utérine à partir du 4^{ème} mois ; si possible recherche des bruits du cœur fœtal
- Proposer le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales Marqueurs du 2e trimestre en l'absence d'un dépistage combiné au 1er trimestre
- -Proposer systématiquement un entretien individuel ou en couple et rechercher d'éventuels facteurs de stress et toute forme d'insécurité (précarité, insécurité affective au sein du couple ou de la famille).
- Conseiller la participation aux séances de préparation à la naissance et à la parentalité (collectives ou individuelles) en expliquant leurs objectifs

7.3 Consultations prénatales intermédiaires (du 4^{ème} au 8^{ème} mois)

Examen clinique (poids, prise de la tension artérielle ; mesure de la hauteur utérine ; recherche des bruits du cœur et des mouvements fœtaux ; recherche des signes fonctionnels urinaires ; recherche des contractions utérines) Évaluation de la présentation fœtale

7.4 Consultation du 9^{ème} mois

En complément de l'appréciation du niveau de risque déterminant dans le choix du lieu de naissance

Si la grossesse est toujours considérée à faible niveau de risque, il est important de souligner qu'il n'y a pas d'arguments justifiant une consultation supplémentaire ou un enregistrement du rythme cardiaque fœtal entre cette consultation et le terme.

- Réaliser un examen clinique général et obstétrical : Poids, prise de la tension artérielle, recherche des signes fonctionnels urinaires, mesure de la hauteur utérine, recherche des bruits du cœur et des mouvements fœtaux, recherche des contractions utérines, présentation fœtale (contrôle échographique en cas de doute)
- Établir le pronostic obstétrical (mode prévu d'accouchement) : Information de la femme sur le déroulement de l'accouchement
- Donner des informations pratiques : Prise en charge d'une grossesse à terme ; modalités locales de rendez-vous et consignes claires quant à la date à laquelle la femme enceinte doit se présenter dans la maternité choisie après que le terme est atteint
- Vérifier l'environnement familial, les conditions de sécurité de la mère et de son bébé : Information sur les interventions adaptées possibles et proposition d'éventuelle intervention coordonnée d'une aide sociale [60].

CAS PARTICULIER DE prévention de CIG :

- traiter les infections urinaires
- Eviter les médicaments potentiellement cholestasians : amoxicilline
- progestérone
- Eviter le stress.

2. Prévention secondaire

But : éviter la survenue des complications maternelles et fœtales de la CIG.

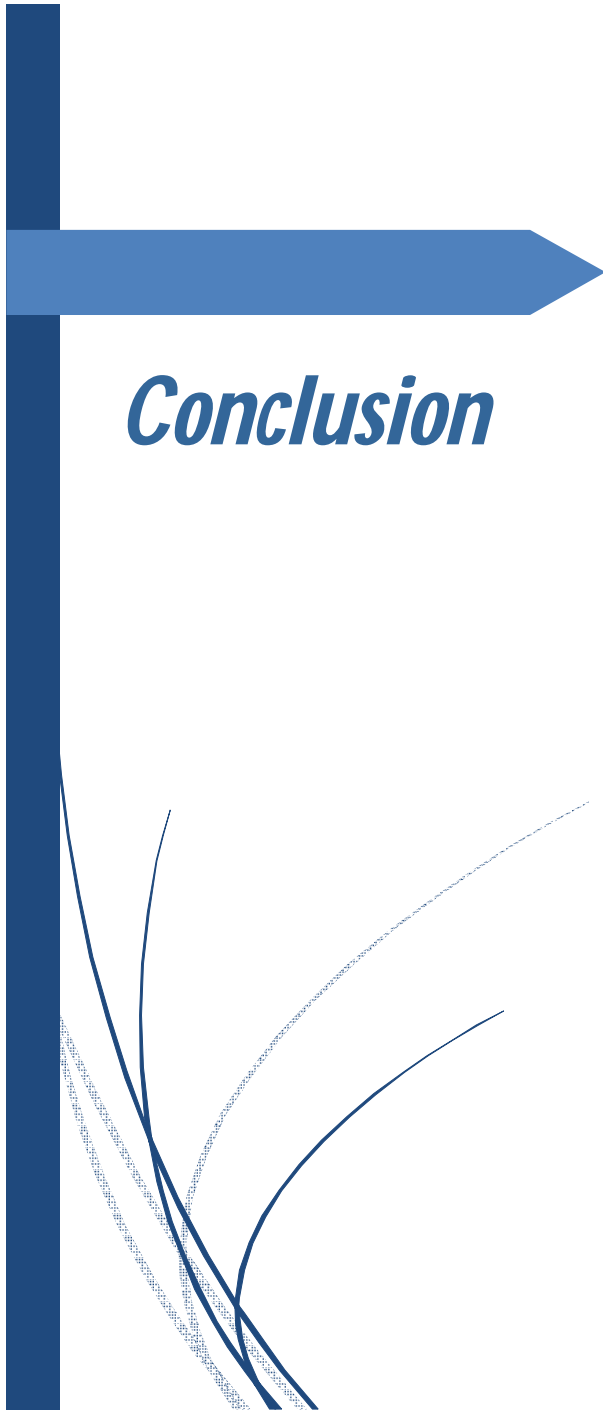
Devant un prurit nu et généralisé surtout aux extrémités le dosage des transaminases est le critère le plus sensible pour porter le diagnostic de CIG, la mesure de la concentration sérique des sels biliaires qui est considérée comme marqueur pour le pronostic.

Si c'est confirmée une surveillance maternofoetale s'impose clinique, biologique et échographique.

Démarrer le traitement par AUDC soulager le prurit de la femme enceinte et prévenir les complications fœtales.

Attitude expectative avec l'organisation d'une naissance anticipée fait systématiquement partie du traitement de la CIG.

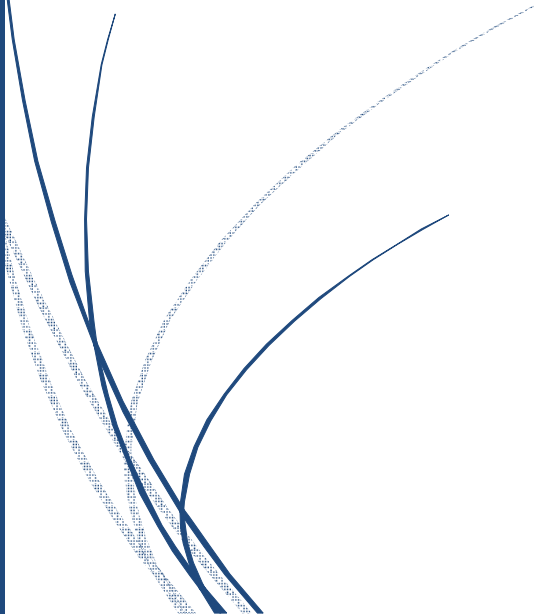
Prise en charge des éventuelles complications chez le nouveau né [15].



La cholestase intrahépatique de la grossesse est une dermatose commune de la grossesse qui se présente généralement au troisième trimestre de la grossesse avec prurit, sans aucune lésion cutanée primaire. Biochimiquement, la maladie est caractérisée par une augmentation des sels biliaires et des aminotransférases, avec ou sans augmentation de la bilirubine sérique. Bien qu'il s'agisse d'une affection bénigne chez la mère, chez le fœtus, elle peut être responsable de conséquences néfastes telles qu'un accouchement avant terme, une détresse fœtale pouvant même entraîner une perte du fœtus. Diverses études ont montré que l'acide ursodésoxycholique était le traitement le plus efficace de la cholestase gravidique, ce qui améliorait l'état de la mère et permettait même probablement de prévenir les complications périnatales. Outre le diagnostic et le traitement en temps voulu, une surveillance fœtale fréquente est fortement recommandée, dans le but d'accoucher rapidement une fois que la maturité pulmonaire du fœtus est atteinte.



Résumés



RÉSUMÉ

Titre : Cholestase intrahépatique gravidique

Auteur : KASMI FERDAOUS

Rapporteur : Pr SEKHSOKH YESSINE

Mots clés :

Acide ursodésoxycholéque (AUDC), cholestase, déclenchement, mort foetale in utéro(MFIU), prématurité.

La cholestase intrahépatique gravidique est une hépatopathie spécifique de la grossesse. Elle survient le plus souvent au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre et disparaît après accouchement. Sa prévalence augmente avec l'âge maternel et grossesse multiple.

Sa physiopathologie est complexe. Elle fait intervenir des facteurs hormonaux : effet cholestatique des œstrogènes et de la progestérone dont la concentration augmente pendant la grossesse, des facteurs génétiques : des mutations des gènes codant les transporteurs hépatobiliaires impliquées dans la sécrétion biliaire ont été mis en évidence au cours de CIG et enfin des facteurs exogènes sont invoqués.

La pathologie se manifeste cliniquement essentiellement par un prurit rarement par un ictère et biologiquement par augmentation des transaminases et des acides biliaires.

La choléstase intrahépatique gravidique est un diagnostic d'élimination d'où l'importance de rechercher les autres causes d'une hépatopathie.

Le pronostic maternel est bon. Sur le plan fœtal, les complications les plus redoutées sont la prématurité et la mort fœtal in utéro.

La prise en charge thérapeutique est basée sur un acide biliaire : acide ursodésoxycholéque (AUDC) qui améliore le prurit et normalise le bilan biologique. Un déclenchement est systématique à 38 SA pour éviter le décès in utéro.

ABSTRACT

Title: Intrahepatic cholestasis of pregnancy

Author: KASMI FERDAOUS

Supervisor: Pr SEKHSOKH YESSINE

Keywords: Cholestasis, elective delivery, intrauterine fetal death, prematurity, Ursodesoxycholeque acide (UCDA).

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a specific liver of pregnancy. She occurs most often during the 2nd and 3rd trimester and disappears after childbirth. The prevalence increases with maternal age and multiple pregnancies.

Its pathophysiology is complex. She involves hormonal factors: cholestatic effect of estrogen and progesterone that increases in concentration during pregnancy, genetic factors: mutations in genes encoding the hepatobiliary transporters involved in bile secretion were highlighted in the course of CIG and finally exogenous factors are invoked.

The disease is mainly clinically manifested by itching rarely jaundice and biologically by increasing transaminases and bile acid.

CIG is an elimination diagnosis of where the importance of looking for other causes of liver disease.

The maternal prognosis is good. On the fetal plane, the most feared complications are prematurity and intrauterine fetal death.

The therapeutic management is based on a bile acid: ursodesoxycholeque acid (UDCA) improves pruritus and normalizes biological assessment. Triggering is systematic at 38 weeks to avoid death in utero.

ملخص

العنوان : الركود الصفراوي الكبدي أثناء الحمل

المؤلف: قاسمي فردوس

المؤطر: الأستاذ سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية : الخداج، استعجال الولادة، حمض أورسوديسوكسيكوليك، ركود، وفاة الجنين داخل الرحم.

الركود الصفراوي الكبدي أثناء الحمل هو مرض كبدي خاص بالحمل، يظهر عموماً خلال الأشهر الثلاثة الثانية و الثالثة، و يختفي بعد الولادة. يزيد انتشاره مع تقدم عمر الأم و الحمل المتعدد.

التفسير الفيزيوي مرضي معقد حيث أنه يتم تداخل عدة عوامل منها العوامل الهرمونية فالأستروجين والبروجيسترون يزيد تركيزهما خلال فترة الحمل مما يساهم في الركود الصفراوي، وكذلك نجد العوامل الوراثية فقد تم تسليط الضوء على وجود طفرات في الجينات التي تعمل على ترميز وسائل النقل الكبدي القائمة بإفراز المادة الصفراء وأخيراً هنالك العوامل الخارجية.

هذا المرض يتجلى سريريا بحكة و نادراً باليرقان وبيولوجياً بزيادة في نسبة الأنزيمات الكبدية (تروزاميناز) و الحمض الصفراوي.

الركود الصفراوي الكبدي خلال الحمل يعتبر تشخيص إقصاء لذلك توجب البحث عن أسباب أخرى للركود الصفراوي.

التكهن لدى الأم جيد، أما بالنسبة للجنين فهناك خطرين محدقين هما الخداج وموت الجنين داخل الرحم.

تستند الإدارة العلاجية على حمض صفراوي : حمض أورسوديسوكسيكوليك الذي يعمل على تحسين الحكة ويعيد التوازن في الحصيلة البيولوجية الكبدية، و على تحفيز الولادة ابتداء من 38 أسبوعاً من الحمل لتجنب الوفاة داخل الرحم.



Références

- [1] **Poupon R.** Cholestase et maladies cholestatiques. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009 ; 33 : 778-88
- [2] **Guettrot-Imbert G, Plessier A, Hillaire S, Delluc C, Leroux G, V Le Guern, N Costedoat-Chalumeau.** Pathologies hépatiques et grossesse. La Revue de médecine interne 2015 ; 36 : 211-18
- [3] **Sentilhes L, Bacq Y.** La cholestase intrahépatique gravidique. Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2008 ; 37, 118-26
- [4] **Erlinger S.** La cholestase gravidique. La Revue Sage-Femme 2014 ; 13: 167-70
- [5] **Renard Y, Sommacale D, Avisse C, Palot JO, Kianmanesh R.** Anatomie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques et de la jonction biliopancréatique. EMC –Techniques chirurgicales– Appareil digestif 2014; 9(3): 1-21
- [6] **Valette PJ., De Baere T.** Anatomie biliaire et vasculaire du foie. J Radiol 2002; 83: 221-32
- [7] **Goyak KOM, Laurenzana EM, Omiecinski CJ.** Hepatocyte Differentiation. Hepatocytes, 2010; 640: 115–138.
- [8] **James L. Boyer.** Bile Formation and Secretion. Comprehensive Physiology 2013; 3:1035-78

- [9] **Mazuy C, Helleboid A, Staels B, Lefebvre P.** Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2014; 72(9):1631-50
- [10] **Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA .**Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *CME Review Article* 2018; 73 (2):103-9
- [11] **ZHANG et al.** Human leukocyte antigen G and miR-148a are associated with the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Experimental and therapeutic medicine* 2014:1701-6
- [12] **Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG.** Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane review* 2013 ;1- 144
- [13] **Soutou B, Aractingi S.** Dermatoses de la grossesse. *La Revue de Médecine Interne*, 2015 ; 36 (3) : 198–202.
- [14] [www. Materneo.com](http://www.Materneo.com) ; lookfordiagnosis.com
- [15] **Arlicot C, Le Louarn A, Bacq Y, Potin J, Denis C, Perrotin F.** Prise en charge de la cholestase intrahépatique gravidique en France : enquête nationale des pratiques auprès des gynécologues-obstétriciens. *Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2012 ; 41(2) : 182-93
- [16] **Gabzdyl EM, Schlaeger JM.** Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *The journal of Perinatal and Neonatal Nursing* 2015; 29 (1):41–50

- [17] **Bronstein JA, Caumes JL, Richecoeur M, Lipovac AS.** Conduite à tenir devant une cholestase. *EMC-Hépatologie* 2004 ; 1 (3) :113–21
- [18] **Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA.** Liver disease in pregnancy 2010; 375: 594–605
- [19] **Guettrot-Imbert G, Plessier A, Hillaire S, Delluc C, Leroux G, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N.** Pathologies hépatiques et grossesse. *La Revue de médecine interne* 2015 ; 36: 211-18
- [20] **Hastoy A, Lien Tran P, Lakestani O, Barau G, Gérardin P, Boukerrou M.** L’hyperémèse gravidique : quelles conséquences sur la grossesse ? *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2014 ; 44(2) :154-63
- [21] **Benali ZEA, Rachidi K, Omari D.** Stéatose hépatique aiguë gravidique avec une pyélonéphrite aiguë droite sur une grossesse gémellaire: une association très rare. *Pan African Medical Journal* 2013; 15:1-5
- [22] **Bahloul M, Dammak H, Khlaf-Bouaziz N, Trabelsi K, Khabir A, Ben Hamida C, Kallela H, Ksibia H, Chellya H, Chaari A, Rekik N, Bouaziz M** *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2006 ; 34 (7-8): 597–606
- [23] **Lecarpentier E, Haddad B, Goffinet F, Tsatsaris V.** Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-éclampsie. *Hypertension artérielle et grossesse* 2016 ; 3087 :1-8

- [24] **Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DRA, Brandão AH, Cabral ACV.** Revisiting HELLP syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2015 ; 451 :117-20
- [25] **Dochez V, Ducarme G.** Hépatites virales aiguës à Herpesviridae et grossesse : mise au point. *presse med* 2015 ; 1-7
- [26] **Sogni P.** Grossesse et hépatites virales B et C. *presse med* 2015 ; 1-6
- [27] **Geenes V, Williamson C.** Liver disease in pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2015; :1-13
- [28] **Ducarme G, Bernuau J, Luton D.** Cirrhose biliaire primitive et grossesse. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2014 ; 43: 335-41
- [29] **Bouchabou B, Lamine H, Ben Mohamed A, Benromdhane H, Cheikh M, Khsiba A, Medhioub M, Bennejma H, Ennaife R.** La cholangite sclérosante primitive : étude multicentrique tunisienne. *La Revue de médecine interne* 38S 2017 ;38 :109-248
- [30] **Mouzari Y, Abdelkhalek R, El Asri F, Reda K, Oubaaz A.** La maladie de Wilson: à propos d'un cas familial. *Pan African Medical Journal.* 2014;18 :1-4
- [31] **Brissot P, Ropert M, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Jouanolle AM, Loréa O.** Les hémochromatoses. *Revue francophone des laboratoires* 2012 ; 2012 :49-54

- [32] **Körver S, Vergouwe M, Hollak CEM, Schaik INV, Langeveld M.** Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review . *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 125 : 205-16
- [33] **Belmatoug N, Heraoui D.** Maladie de Gaucher et grossesse. *Presse Med* 2009;38:2S17-2S23
- [34] **Álvarez-Villaseñor AS, et al. .** Cholelithiasis during pregnancy and postpartum: prevalence, presentation and consequences in a Referral Hospital in Baja California Sur .*Gaceta Médica de Méxic* 2017; 153:146-52
- [35] **Bergman H, Melamed N, Koren G.** Pruritus in pregnancy. Treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Motherisk Update* 2013; 59:1290-4
- [36] **Rook M, Vargas J, Caughey a, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L.** Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. *Cholestasis of Pregnancy and Fetal Outcomes* 2012; 7:1-6
- [37] **Labbe C, Delesalle C, Creveuil C, Dreyfus M.** Cholestases intrahepatiques gravidiques (CIG) précoces et tardives : étude des complications materno-fœtales. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie* 2018; 46(4):388-94
- [38] **Ozkan S, Ceylan Y, Veli Ozkan O, Yildirim S.** Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy . *World J Gastroenterol* 2015; 21(23): 7134-41

- [39] **Favre N, Bourdel N, Sapin V, Abergel A, Gallot D.** Intérêt des acides biliaires dans la cholestase gravidique Importance of bile acids for intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2010 ; 38(4) : 293-95
- [40] **Ovadia C, Williamson C.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy :Recent advances. *Clinics in Dermatology* 2016 ; 34(3) : 327-34
- [41] **Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F.** Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2015 ; 44 : 723-31
- [42] www.ladepeche.fr
- [43] **Quibela T, Bulteza T, Nizard J, Subtile D, Huchona C, Rozenberg P.** Morts fœtales in utero. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* (2014) ; 1-25
- [44] [Okhtyasmin .blogspot.com](http://Okhtyasmin.blogspot.com)
- [45] **Tochie JN, Choukem SM, Langmia RN, Barla E, Koki-Ndombo P.** Neonatal respiratory distress in a reference neonatal unit in Cameroon: an analysis of prevalence, predictors, etiologies and outcomes. *Pan African Medical Journal* 2016; 24:1-10
- [46] **Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M.** Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections .*WILEY* 2014:1-23

- [47] www.juxtapost.com
- [48] **Marschall HU.** Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 2015;9(10) :1273-79
- [49] **PHARMNET –DZ.COM**
- [50] **Thébaud A, Debray D, Gonzales E.** Physiopathologie et prise en charge thérapeutique du prurit cholestatique. Archives de Pédiatrie 2017;24:682-88
- [51] Bestchemistonline.com
- [52] **Pejoan H.** Les recommandations et les consensus en cours concernant les soins au nouveau-né bien portant en salle de naissance. La Revue Sage-Femme 2010 ; 9 : 189-94
- [53] **Jefferie AL.** La méthode kangourou pour le nourrisson prématuré et sa famille .Paediatr Child Health 2012 ; 17 (3) :145-47
- [54] **Thimou Izgua A, Zouhair L, Mdaghri Alaoui A.** L'allaitement maternel chez les enfants prématurés après sortie de néonatalogie : prévalence et facteurs associés. Journal de pédiatrie et de puériculture 2012 ; 25 : 73-80
- [55] **Flamant C, Gascoin G.** Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction 2013 ; 42 : 985-95

- [56] **S. Lorotte-Namouni et al.** Détresses respiratoires du nouveau-né. EMC-Pédiatrie 2004 ; 1 :152-70
- [57] **Chabernaud JL.** Prise en charge périnatale des enfants nés avec un liquide méconial. Archives de pédiatrie 2007 ; 14 : 1389-93
- [58] **Doret M.** Modalités de la consultation postnatale et spécificités en cas de pathologie de la grossesse : recommandations pour la pratique clinique. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction 2015 ; 44 :1118-26
- [59] **suivi de grossesse selon HAS** : estimation de son impact.journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2008 ; 37 :3-4
- [60] **Suivi et orientation** des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations 2016 ; www.has-santé.fr

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 356

سنة : 2018

الركود الصفراوي داخل الكبد أثناء الحمل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرف

السيدة فردوس قاسمي

المزادة في 20 يناير 1991 بأزرو

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الخداج؛ استعجال الولادة؛ حمض أورسوديسوكسيكوليك؛ ركود؛
وفاة الجنين داخل الرحم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي
مشرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد ياسين سخسوخ
عضو	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد عبد الله دامي
عضو	أستاذ في الكيمياء الحيوية السيد أنس جعيدي
	أستاذ في علم الدم البيولوجي