

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE KASDI MERBAH - OUARGLA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques



Mémoire

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Présenté par :

CHINE Racha

BENBAHI Chaima

Taux des vitamines B9 et B12 et corrélation biochimique chez les femmes à risque suites de couche dans la région de Ouargla

Soutenu publiquement

Le : **11/10/2020** Devant le jury :

PRESIDENTE : M ^{me} Sayeh zineb	M.C.B	U.K.M.Ouargla
EXAMINATRICE : M ^{me} Smili hanane	M.A.A	U.K.M.Ouargla
ENCADREUR: M ^{me} ABBAS Amel	M.C.B	U.K.M.Ouargla

Année Universitaire : 2019 /2020

REMERCIEMENT

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, Nous tenons à remercier très chaleureusement Madame ABBAS AMEL qui nous a permis de bénéficier de son encadrement, ses précieux conseils, son temps et son aide durant toute la période de la réalisation de ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Madame SAYAH ZINEB et Madame SMILI HANANE pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sans oublier nos chers Parents pour contributions, leur soutien et leur patience ainsi que nos professeurs.





Dédicace

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents pour leur amour, leur patience, leur présence et encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie. Mes chers parents «SAMIA et RACHID»

qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien, Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.

À mes chères sœurs « Darine, Soundous, Aroua » et à mes frères « Fakhro , Louai», je suis très reconnaissante pour leur bonheur qu'elle m'apporte, pour leurs aide et encouragement.

À tous les membres de ma famille, grands et petits.

À ma très chère amie et collègue « Racha », avec qui j'ai passé les meilleurs moments.

À tous mes amis et ceux de promotion Biochimie Appliquée.

À toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.



Ben bahi Phaima



Dédicace

Je dédie ce modeste travail:

À la mémoire de mon père : CHINE HACENE

Brutalement arraché à notre affection, ton honnêteté, ton dévouement, ton respect pour le prochain étaient toujours spontanés; les sacrifices que tu as consentis pour notre éducation ont été fructueux. Ton esprit de grandeur nous a ouvert la voie de l'honneur et de la dignité. Ta présence nous aurait beaucoup réconfortés.

Tu constitues un modèle dont je m'inspirerai toujours; paix à ton âme.

À ma chère mère «SALIMA» pour le bonheur qu'il m'apporte, pour son amour, patience et pour la fierté qu'elle m'a portée depuis toutes ces années.

À mes frères «Ziad, Imad, Wail » pour leur amour, leur soutien, leurs encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie, et pour tous les bons souvenirs.

À tous les membres de ma famille, grands et petits.

À ma très chère amie et collègue « CHAIMA » avec qui j'ai passé les meilleurs moments.

À mes amies et à ceux tous de la promotion Biochimie Appliquée.

À toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.



Chine Racha

Taux des vitamines B9 et B12 et corrélation biochimique chez les femmes à risque suites de couche dans la région de Ouargla.

Résumé

Toutes les grossesses n'évoluent malheureusement pas toujours très bien et des complications plus ou moins graves peuvent parfois surgir. Parmi les résultats défavorables de grossesse nous aborderons dans ce travail, la survenue de l'HTA gravidique, des avortements et la naissance des nouveaux nés malformés.

Nous avons fixé comme objectifs:

L'étude de quelques caractéristiques cliniques, nutritionnelles et biochimiques susceptibles de développer les complications de grossesse sus-citées.

La détermination de la relation entre les taux vitaminiques des folates (B9), de la vitamine B12 et de l'homocystéine plasmatique et l'étiologie de ces complications chez les femmes à risque.

Notre étude de type cas-témoins a concernée 96 femmes, réparties sur quatre types de populations. Une population témoin comporte 33 mères, une comportant 28 mères souffraient d'hypertension artérielle gravidique au cours de la grossesse, la 3^{ème} population consiste en 26 mères ayant été sujette d'avortements spontanés, et la 4^{ème} formée de 9 mères qui ont données naissance à des bébés malformés.

Une enquête par questionnaire ainsi qu'une analyse du dossier médical des mères a été effectuée, le but est d'enregistrer toutes les informations répondant aux critères étudiés. Par ailleurs, une analyse biochimique consistant en le dosage des taux des métabolites B9, B12 et Hcy a été réalisé par une méthode de compétition immunologique (Chimi-immunolumnéscence).

Nos résultats montrent :

- ✓ L'implication de la composante génétique dans l'étiologie des problèmes de grossesse reflétée par la présence d'antécédents personnels ou familiaux.
- ✓ L'intervention de la composante environnementale montrée par le risque lié à l'exposition des femmes enceintes aux rayonnements, aux agents infectieux
- ✓ L'intervention de la composante nutritionnelle, reflétée par à l'utilisation inadéquate de certaines plantes médicinales et des dattes par les femmes.
- ✓ Parmi les facteurs de risque biochimiques, nous avons noté l'augmentation significative du taux de l'homocystéine chez les femmes.
- ✓ La corrélation inverse entre les taux des vitamines B9, B12 et les niveaux de l'homocystéine plasmatique observée dans notre étude reflète la relation étroite existante entre le statut vitaminique et le métabolisme de l'homocystéine. Il est actuellement prouvé qu'une diminution du taux de l'homocystéine peut être assurée par une supplémentation combinée de l'acide folique avec les vitamines du groupe B. notre étude nous a permis d'observer des résultats encourageants quand à supplémentation des femmes enceintes par l'acide folique, mais pas pour les suppléments multivitaminiques. La stratégie de sensibilisation doit, donc, être poursuivie.

Mots clés : Avortement spontané, HTA, malformation congénitale, facteur de risque, B12, B9, homocystéine, corrélation biochimique, supplémentation vitaminique.

Levels of vitamins B9 and B12 and biochemical correlation in women at risk of childbirth in the Ouargla region.

Abstract:

Unfortunately, not all pregnancies progress very well and different complications can sometimes arise. Among the adverse pregnancy outcomes we will address in this work, the occurrence of gravid hypertension, abortions and the birth of malformed newborns.

Our objectives are:

To study some clinical, nutritional and biochemical characteristics which are likely to develop the aforementioned complications of pregnancy.

To determine the relationship between the vitamin levels of folates (B9), vitamin B12 and plasma homocysteine and the etiology of these complications in women at-risk.

Our case-control study involved 96 women across four population types. The first type consists of 33 control mothers, the second one consists of 28 mothers who suffered from gravid hypertension during pregnancy, the third population consists of 26 mothers who have been subjected to spontaneous abortions and the fourth one consists of nine mothers who gave birth to malformed babies.

A questionnaire survey and an analysis of the mothers' medical records were carried out. The aim is to record all information meeting the criteria studied. In addition, a biochemical analysis consisting of the assay of the metabolites B9, B12 and Hcy was carried out by an immunological competitive method (Chimi-immunoluminescence).

Our results show:

- ✓ The involvement of the genetic component in the etiology of pregnancy problems reflected by the presence of personal or family history of the complications.
- ✓ Intervention of the environmental component shown by the risk associated with the exposure of pregnant women to radiation and infectious agents.
- ✓ The intervention of the nutritional component, reflected by the inadequate use of certain medicinal plants and dates by women.
- ✓ Among the biochemical risk factors, we noted a significant increase in the rate of homocysteine in women.
- ✓ The inverse correlation between vitamin B9, vitamin B12 and plasma homocysteine levels observed in this study reflects the close relationship between vitamin status and homocysteine metabolism. It is currently proven that a decrease in the homocysteine level can be ensured by a combined supplementation of folic acid with vitamins of group B. Our study allowed us to observe encouraging results when supplementing pregnant women by folic acid, but not for multivitamin supplements. The awareness-raising strategy must therefore be pursued.

Keywords: Spontaneous abortion, hypertension, congenital malformation, risk factor, B12, B9, homocysteine, biochemical correlation, vitamin supplementation.

والارتباط البيوكيميائي لدى النساء المعرضات لخطر الولادة في منطقة ورقلة. 12 وب9مستويات الفيتامينات ب

ملخص :

مع الاسف، لا يمكن لجميع حالات الحمل ان تسير على نحو جيد ، حيث يمكن ان تصادف مضاعفات خطيرة. من بين هاته الاخيرة و التي تعتبر محور دراستنا ارتفاع ضغط الدم، الاجهاض وولادة اطفال يعانون من تشوهات خلقية.

ركزنا على الأهداف التالية :

دراسة بعض الخصائص العامة ، الغذائية ، البيوكيميائية القادرة على احداث المضاعفات المذكورة سابقا.

تحديد العلاقة بين تركيز الفيتامينات ب9 ، ب12، الهوموسيستين و اسباب هذه المضاعفات لدى النساء المعرضات للخطر.

شملت دراسة الحالات والشواهد لدينا 96 امرأة من أربعة أنواع. تتكون المجموعة الأولى من 33 من الأمهات الشواهد ، والثانية تتكون من 28 أما عانين من ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل ، ويتكون الثالث من 26 أما تعرضن للإجهاض التلقائي والرابعة تتكون من تسع أمهات ولدن أطفالا مشوهين خلقيا.

اعتمدنا على اجراء تحقيق وتحليل للسجلات الطبية للأمهات من اجل جمع المعلومات المساعدة على الدراسة ، كما أن طريقة المنافسة المناعية هي التي قامت بفحص العوامل الكيميائية الحيوية.

حيث توصلنا الى :

تدخل العامل الوراثي الشخصي أو العائلي في ظهور مشاكل الحمل.

تدخل العوامل الخارجية المتمثلة في تعرض النساء الحوامل للاشعاعات و العدوى.

مشاركة العوامل الغذائية في ظهور هاته الاعراض عند الحوامل عن طريق الاستعمال المفرط لبعض النباتات الطبية والتمور

وبالإضافة إلى ذلك، هناك عوامل خطر بيوكيميائية ، المتمثلة في زيادة مستويات هوموسيرتين.

الارتباط العكسي بين ب9، ب12 و الهوموسيستين في البلازما تعكس العلاقة بينه م. حيث أن انخفاض كمية الهوموسيرتين مرتبطة بكمية هاته الفيتامينات. توصلنا ايضا الى ان النساء واعيات بشأن استهلاك حمض الفوليك مقارنة بمكملات الفيتامينات. اذن يجب القيام بحملات تحسيسية و توعوية اكثر حول هذا الامر.

الكلمات المفتاحية : الإجهاض، ارتفاع ضغط الدم، تشوه خلقي، عوامل الخطورة، فيتامين ب 12، فيتامين ب 9، هوموسيستين، العلاقة الكيميائية الحيوية.

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des Abréviations

I. Introduction	1
II. Sujets, matériels et méthodes	8
II.1. Populations étudiées	8
II.1.1. Population témoin.....	8
II.1.2. Populations à risque.....	8
II.2. Recueil des échantillons	9
II.2.1. Recueil des données.....	9
II.2.2. Prélèvements sanguins.....	9
II.3. Analyse biochimique	11
II.3.1. Dosage des folates	11
II.3.2. Dosage de la vitamine B12	13
II.4. Analyses statistiques.....	15
III. Résultats et discussion	
III.1. Caractéristiques générales, nutritionnelles et taux biochimiques des folates/ Vitamine B12/ Homocystéine des mères avec HTA gravidique	17
III.1.1. Caractéristiques générales	18
III.1.1.1. Age	18
III.1.1.2. Indice de masse corporelle (IMC).....	19
III.1.1.3. Antécédents personnels et/ou familiaux.....	20
III.1.2. Caractéristiques nutritionnelles	21
III.1.2.1. Utilisation des plantes médicinales	21
III.1.2.2. Supplémentation en acide folique, en fer et multivitaminique.....	22
III.1.3. Taux des vitamines B9, B12 et homocystéine et risque d'HTA gravidique	25
III.2. Caractéristiques générales, nutritionnelles et taux biochimiques des folates/ Vitamine B12/ Homocystéine des mères ayant fait des avortements spontanés	28
III.2.1. Caractéristiques générales	29
III.2.1.3. Antécédents personnels et/ ou familiaux.....	30

III.2.2. Caractéristiques nutritionnelles	31
III.2.2.1. Consommation des dattes	31
III.2.2.2. Utilisation des plantes médicinales	32
III.2.2.3. Supplémentation en acide folique, en fer et multi vitaminique.....	34
III.2.3. Taux des vitamines B9, B12 et homocystéine et risque d'avortements spontanés	36
III.3. Caractéristiques générales, nutritionnelles et taux biochimiques des folates/ Vitamine B12/ Homocystéine des mères ayant des nouveaux nés malformés	39
III.3.1. Caractéristiques générales	41
III.3.1.1. Age	42
III.3.1.2. Antécédents personnels et /ou familiaux.....	43
III.3.1.3. Pathologies maternelles.....	43
III.3.1.4. Exposition des mères au rayonnements	44
III.3.2. Caractéristiques nutritionnelles	45
III.3.2.1. Utilisation des plantes médicinales	45
III.3.2.2. Supplémentation d'acide folique.....	46
III.3.3. Taux des vitamines B9, B12 et homocystéine et risque de malformations congénitales chez les nouveaux nés	47
III.4. Corrélations folates / vitamine B12 / homocystéine et complications de grossesse	49
Conclusion	52
Références bibliographiques	56
Annexes	82
Résumé	
Abstract	
الملخص	

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Caractéristiques générales des mères hypertendues et des témoins	18
02	Taux moyens de folate plasmatique, folate sanguin, vitamine B12 et homocystéine chez les mères hypertendus et chez les témoins	25
03	Caractéristiques générales des mères avortant et des témoins	29
04	Taux moyens de folate plasmatique, folate sanguin, vitamine B12 et homocystéine chez les mères avortant et chez les témoins	37
05	Moyenne d'âge et répartition selon les tranches d'âges des mères ayant un nouveau né malformé et des témoins	41
06	Caractéristiques générales des mères ayant un nouveau né malformé	42
07	Taux moyens de folate plasmatique, folate sanguin, vitamine B12 et homocystéine chez les mères ayant un nouveau né malformé et chez les témoins	47

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Métabolisme de l'homocystéine, vitamines B dépendant	06
02	Tubes d'analyses biochimiques utilisés	10
03	Centrifugation des prélèvements du sang	11
04	Dosage des folates par Immulite 2000	12
05	Dosage de la vitamine B12 par Immulite 2000	14
06	Utilisation des plantes médicinales par les femmes hypertendues et par les témoins	21
07	Consommation du fenugrec par les femmes hypertendues et par les témoins	21
08	Prise des suppléments d'acide folique par les femmes hypertendues et par les témoins	22
09	Prise des suppléments de fer par les femmes hypertendues et par les témoins	23
10	Prise des suppléments multi vitaminiques par les femmes hypertendues et par les témoins	23
11	Consommation des dattes par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins	31
12	Utilisation des plantes médicinales par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins	32
13	Consommation du fenugrec par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins	33
14	Prise des suppléments multi vitaminiques par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins	34
15	Prise des suppléments d'acide folique par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins	34
16	Prise des suppléments de fer par les femmes ayant fait avortements spontanés et par les témoins.	35
17	Utilisation des plantes médicinales par les mères ayant un nouveau-né malformé et par les témoins	45
18	Prise des suppléments d'acide folique par les mères ayant un nouveau-né malformé et par les témoins.	46
19	Corrélation biochimique entre les métabolites B9, B12 et homocystéine	49

Liste des Abréviations

5-MTHF	5-méthyl-tétrahydrofolate
AV	Avortement
BHMT	Bétaïne-homocystéine méthyle transférase
CBS	Cystathionine-beta-Synthase
CTH/CYL	Cystathionine γ -lyase
DHF	Dihydrofolate
EDTA	Ethylène Diamine Tétra-Acétique
EHS	Etablissement hospitalier spécialisé
GSH	Glutathion
Hcy	Homocystéine
HHcy	Hyperhomocystéinémie
HTA	Hypertension artérielle
MAT	Méthionine adénosyl transférase
Met	Méthionine
MS	Méthionine synthase
MTHFR	N5, 10 méthylène-tétrahydrofolate réductase
MTR	5-méthyl-tétrahydrofolate-homocystéine méthyl-transférase
OMS	Organisation mondiale de santé
PE	Pré-éclampsie
SA	Semaine d'aménorrhée
SAH	S-adénosyl-L-homocystéine
SAHH	S-adénosyl-L-homocystéine hydrolase
SAM	S-adénosyl-méthionine
THF	Tétrahydrofolate
FSC	Fausse couche spontané

Partie I :

Introduction

I. Introduction

La grossesse est une période de vulnérabilité particulière pour la future mère et son enfant à naître. Toutes les grossesses n'évoluent malheureusement pas toujours très bien et des complications plus ou moins graves peuvent parfois surgir.

Les pathologies de la grossesse sont nombreuses, dans le monde, environ 6 % des grossesses évoluent en hypertension (**Aroques, 2018**), 7% en résultats défavorables du développement des embryons et des malformations congénitales à la naissance (**OMS, 2010**), et les avortements sont à l'origine de 14% de la mortalité maternelle (**Dafolokone, 2015**).

Plusieurs facteurs de risque peuvent perturber le déroulement normal de la grossesse. La pathogénèse de ces complications de grossesse reste mal comprise, un complexe impliquant des facteurs environnementaux, nutritionnels et génétiques semble contribuer à leur survenue. Jusqu'à lors, ils sont sujets de nombreuses études et les résultats sont souvent conflictuels.

Le statut nutritionnel de la mère est un facteur déterminant. En fait, l'organisme maternel subit de nombreux changements et adaptations hormonales, métaboliques et physiologiques, afin de maintenir l'homéostasie maternelle et assurer la croissance et le développement du fœtus (**Mayeur, 2011**). Pour faire face à ces changements, une alimentation saine et durable en micronutriments, comme les minéraux, les vitamines et les oligoéléments ; qu'en macronutriments, dont les glucides, les lipides et les protéines, constitue l'un des principaux facteurs d'influence du statut nutritionnel de la femme enceinte (**Djossinou, 2019**).

Les déséquilibres alimentaires résultant de la carence ou de l'excès d'un ou plusieurs nutriments essentiels (**Musimwa et al., 2015**), peuvent engendrer des risques maternelles et infantiles (**Ravaoarisoa et al., 2018**).

L'objectif des organisations de santé mondiales est d'améliorer les apports alimentaires des femmes en âge de procréer. Les recherches montrent, aujourd'hui, que l'alimentation d'une manière générale et les vitamines essentiellement, jouent un rôle préventif dans la survenue de plusieurs pathologies et des complications de la grossesse.

Plus particulièrement, les études cliniques et observationnelles montrent que la supplémentation périconceptionnelle vitaminique en acide folique, en vitamine B12 et en multivitamines réduit considérablement le risque de survenue de certaines malformations.

Les vitamines B9 et B12 interviennent dans de nombreuses réactions enzymatiques impliquées dans le métabolisme des nutriments énergétiques, la synthèse des acides nucléiques et la régulation de l'expression des gènes. De ce fait, une déficience en ces nutriments ne pourrait être que néfaste, et une altération métabolique de leurs voies pourrait affecter le cours de la grossesse **(El hadjoui, 2014) (Poirier, 2014) (Zhen, 2016)**.

Par ailleurs, ces éléments métaboliques interviennent comme cofacteurs dans le métabolisme de l'acide aminé homocystéine, dont les taux anormalement élevés pourraient avoir un effet cytotoxique et perturber le déroulement normal de la grossesse.

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) a été associée avec le risque d'avortements spontanés **(Nelen et al., 2000) (Kumar et al., 2003) (Sikora et al., 2007) (Chauvet et al., 2009) (Massignon, 2010) (Benammar et al., 2012) (Chakraborty et al., 2013)**, de plusieurs anomalies de développement, essentiellement les anomalies de fermeture de tube neural **(Wanat et al., 2004) (Candito et al., 2008) (Candito et al., 2001)**, et des maladies cardiovasculaires **(Remacha et al., 2011) (Mignini et al., 2005) (Herrmann et al., 2005) (Serrano et al., 2018) (Le guyader et Garcon, 2019)**.

Pour mieux comprendre l'implication des de ces vitamines et l'hyperhomocystéinémie qui en résulte dans l'étiologie des complications de grossesse, nous présenterons une brève revue bibliographique des rôles biologiques et des cycles métaboliques interdépendants de ces métabolites.

Métabolisme de la vitamine B9

Communément appelée, folates, ce sont un groupe de composés non synthétisés par l'homme mais par les végétaux. Ils sont apportés, en grande partie, par les légumes verts et les fruits **(Vogel et al., 2013) (Akrad, 2014)**. L'acide folique représente la forme synthétique médicamenteuse des folates, utilisée pour la supplémentation **(Black et al., 2013)**.

Les folates alimentaires, en majorité, présents sous forme de polyglutamates **(Forges et al., 2008)**, qui subissent au préalable une déconjugaison en monoglutamates pour être absorbés et transportés **(Dowell, 2000) (Smulders et Stehouwer, 2005)**.

Une fois absorbés dans la cellule intestinale et avant d'être libérés dans la veine porte, les monoglutamates sont réduits grâce à la dihydrofolate réductase en tétrahydrofolate (THF), et subissent une méthylation en 5-méthylène tétrahydrofolate (5-MTHF) (**Le Grusse et Watier, 1993**) (**Smulders et Stehouwer, 2005**) (**Annexe 05**) .

Le 5 MTHF plasmatique est transféré en grande partie au foie (**Herbert et Das, 1993**). Il existe un cycle entérique d'acide folique, une grande partie du 5-méthyl THF ingérée par le foie est excrétée dans l'intestin grêle et réabsorbée. Ce cycle permet ensuite à l'acide folique d'être redistribué aux tissus. Le foie serait aussi le lieu de stockage du folate (**Peyrin-Biroulet et al., 2004**) (**Zittoun, 1992**).

Une fois entré dans les cellules, le 5-MTHF fonctionne comme donneur de groupement méthyle pour l'homocystéine qui génère la méthionine. Il est déméthylé sous l'action de la méthionine synthase (MS), vitamine B12 dépendante. Le 5-MTHF est converti en THF, qui peut assurer une variété de réactions cellulaires (**Bannerjee et Matthews, 1990**).

En effet, les THF polyglutamates seront, donc, recyclés et associent des groupements méthyles, formyls, méthylènes ou méthenyls. Ces dérivés entrent comme cofacteurs dans de multiples réactions enzymatiques. Ils sont impliqués dans les transferts des groupements mono-carbonés, dans la synthèse des bases pyrimidiques et puriques et aussi dans le processus de méthylation (**Bannerjee et Matthews, 1990**) (**Sperte, 2016**) (**Dribault, 2014**).

Il est important de couvrir au mieux les besoins en folates afin d'éviter toute carence. Pour pallier les besoins accrus, les apports nutritionnels conseillés, chez la femme enceinte, sont fixés à 400µg/j (**Colombier, 2015**).

Métabolisme de la vitamine B12

La vitamine B12, appelée également cobalamine, elle est comme toutes les vitamines de source alimentaire. Elle se trouve dans les produits carnés et laitiers (**Houcher, 2012**). Sa synthèse est réalisée par les microorganismes. La cyanocobalamine est la forme synthétique de la vitamine B12 (**Oliel Msihid, 2017**).

C'est une macromolécule organométallique hydrosoluble (**Bassila, 2016**). Les sécrétions acides de l'estomac libèrent la cobalamine des protéines alimentaires. Elle se lie à l'haptocorrine, d'origine salivaire et gastrique, jusqu'à ce que les enzymes pancréatiques la détruisent (**Jones et Alpers, 1999**), ce qui permet à la cobalamine de se lier à un facteur

intrinsèque (**Nicolas et Guéant, 1994**), afin de franchir la barrière intestinale (**Ganesane et al., 2002**). Une fois le complexe fixé au récepteur il va traverser la paroi du tube digestif libérant ainsi la vitamine B12 dans le sang (**Seetharam et Li, 2000**) (**Dowell, 2000**) (**Annexe 05**).

Le stockage de la cobalamine se fait principalement dans la foie, la rate et le cœur. La majorité de la vitamine B12 excrétée par la bile est réabsorbée au niveau de l'iléon. Ce cycle entérohépatique permet à l'organisme de constituer des réserves (**Le Grusse et Watier, 1993**) (**Dowell, 2000**).

Une fois entrée dans la cellule, la vitamine B12, se converti en coenzymes actifs :

Méthylcobalamine, coenzyme de la méthionine synthase, permettant la conversion de l'homocystéine en méthionine au niveau du cytosol (**Kapadia, 1995**); et Adénosylcobalamine, coenzyme de la méthylmalonyl-CoA mutase, au niveau de la mitochondrie (**Yamanishi et al., 2005**).

La cobalamine joue un rôle important dans la division cellulaire et dans les tissus à renouvellement rapide, en particulier au niveau de la production des érythrocytes. Ses rôles physiologiques expliquent les manifestations liées aux déficits au cours de la grossesse (**Stoll et al., 1999**) (**Maskaoui, 2013**) (**Le Guyader et Garcon, 2019**).

Pour couvrir les besoins physiologiques en B12, une supplémentation de 2,6 µg par jour chez la femme enceinte est recommandée (**Mimoun, 2017**).

Les taux circulants des vitamines B9 et B12 diminuent progressivement au cours de la grossesse. Cette chute est physiologique, elle est liée, en partie, à l'hémodilution, à l'augmentation de la clairance rénale, et à la séquestration des vitamines par le fœtus. Cependant, la carence en ces vitamines est aussi possible, soit en raison d'apport alimentaire insuffisant (végétalisme), soit par défaut d'absorption (**Colombier, 2015**).

Homocystéine

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré, n'est pas codée génétiquement, synthétisée par toutes les cellules de l'organisme, et catabolisée principalement au niveau du foie et des reins (**Chabi, 2009**).

Elle est à la croisée du métabolisme de la méthionine et de la reconstitution de la cystéine, qui se fait à l'intersection de deux voies: la voie de la reméthylation et la voie de la transsulfuration (**Picard, 2009**) (**Chen, 2009**).

Ces deux parcours sont régulés par la présence de cofacteurs enzymatiques et vitaminiques, la vitamine B6, les folates, la vitamine B12, et la vitamine B2 définies comme étant des déterminants de l'Hcy sanguine (**Picard, 2009**) (**El Mabchour, 2010**).

La reméthylation de l'homocystéine consiste en la conversion de l'Hcy en méthionine grâce à la méthionine synthétase, la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et la bétaine-homocystéine méthyltransférase (BHMT) (**Ueland et al., 1993**) (**Chadefaux-Vekemans et al., 2002**).

La méthionine assure avec l'ATP la synthèse de la S- adénosyl-L-méthionine (SAM) par la méthionine adénosyltransférase (MAT) (**Chamberlin et al., 2000**). Ce transfert du groupe méthyle, qui est catalysé par des méthyltransférases, induit la synthèse de S- adénosylhomocystéine (SAH) (**Houcher, 2012**).

La SAH, formée dans les réactions de méthylation, est ensuite hydrolysée en homocystéine et adénosine grâce à l'action catalytique de la SAH hydrolase. L'Hcy devient accessible pour un nouveau cycle de méthylation (**Houcher, 2012**).

En cas d'un apport nutritionnel élevé en méthionine, la méthionine synthétase est inhibée, ce qui permet d'activer la voie de transsulfuration (**EL Mabchour, 2010**). Elle permet à la méthionine d'apporter un atome de soufre pour la formation de la cystéine (**Atae Allah, 2019**).

La voie de transsulfuration est assurée par l'action de la cystathionine B-synthase (CBS) et la cystathionine γ -lyase (CTH ou CYL) (**Quere et al., 1999**), qui nécessite la présence d'un cofacteur, le pyridoxal 5' phosphate ou vitamine B6 (**Gillery, 1999**).

La CBS catalyse la réaction de condensation de la sérine et de l'homocystéine en générant la cystathionine. Par la suite la CTH catalyse l'hydrolyse de la cystathionine en cystéine et α -cétobutyrate (**Blacheretal, 2005**).

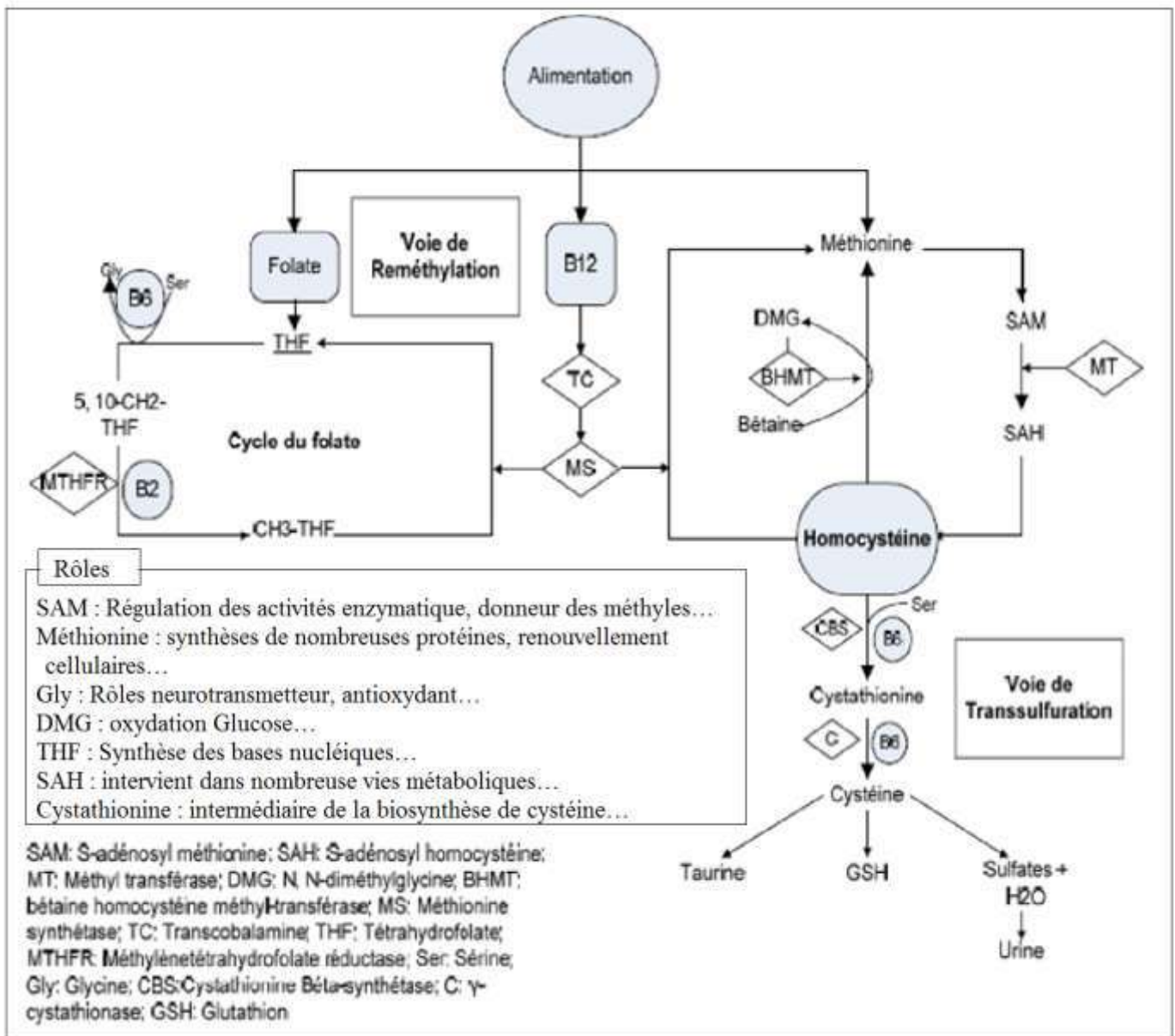


Figure 01: Métabolisme de l’homocystéine, vitamines B dépendant (EL Mabchour, 2010).

Comme montrée dans cette revue, les vitamines B9, B6 et B12 sont intimement liées au métabolisme de l’Hcy, laissant supposer une étroite régulation qui peut amener à des déséquilibres métaboliques si l’un de ces acteurs est augmenté ou diminué (Picard, 2009).

Objectifs

Le sujet des complications de grossesse et les facteurs de risque pouvant intervenir dans leur étiologie demeure peu étudié en Algérie, Notre objectif à travers ce travail est de comprendre les facteurs pouvant être impliqués dans la survenue l'hypertension artérielle gravidique, les avortements spontanés ou communément appelés fausses couches et la naissance des nouveaux nés malformés dans notre population.

Nous nous sommes intéressés à

- ✓ L'étude des caractéristiques générales des femmes à savoir l'âge, l'IMC et les antécédents personnels et familiaux.
- ✓ L'étude de certaines caractéristiques nutritionnelles comme, la consommation des dattes, l'utilisation des plantes médicinales et la prise des suppléments vitaminiques.
- ✓ L'évaluation du statut nutritionnel vitaminique, chez les femmes à risque, consistant d'une part, à mesurer les concentrations plasmatiques et sanguines des folates, de la vitamine B12 et de l'homocystéine ; et d'autre part à établir une corrélation biochimique entre ces métabolites.

Le contenu de ce mémoire se base essentiellement sur les données observées et trouvées lors de l'étude expérimentale (enquête ou dosages biochimiques) et leur discussion. Les données théoriques seront abordées d'une façon très brève, Il est structuré de la manière suivante :

Une partie présentant les sujets sur les quels nous avons travaillé, et les méthodes utilisées pour mener l'enquête au prés des femmes, pour faire les analyses biochimiques, et pour analyser statistiquement les résultats observés

Une partie contenant trois chapitres chacun aborde un problème de grossesse, il comporte une petite introduction présentant la complication de grossesse étudiée, suivie d'une présentation des résultats et leur discussion, et nous terminerons par l'établissement d'une corrélation entre les taux des vitamines B9, B12 et homocystéine et aussi une corrélation entre ces métabolites biochimiques et les problèmes de grossesse.

En fin une conclusion récapitulant l'essentiel trouvé et observé à travers le travail effectué.

Partie II :
Sujets, matériels et méthodes

II. Sujets, matériels et méthodes

II.1. Populations étudiées

Notre étude est de type cas témoins. Elle a été réalisée en une durée de deux mois et demie, et a porté sur quatre types de populations, une témoin et trois autres comportant des femmes ayant eu des problèmes ou des complications au cours de leur grossesse. Toutes les populations ont été admises au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) mère-enfant Ouargla.

II.1.1. Population témoin

La population témoin est représentée par 33 mères apparemment saines âgées entre 18 et 29 ans, habitant essentiellement à Ouargla et prélevées au niveau du service suite de couche de la maternité en se référant à nos critères d'inclusions et d'exclusions.

- Critère d'inclusion :
 - des femmes saines ayant déjà accouchées sans jamais avoir eu de problèmes au cours de leur conception.
- Critères d'exclusion :
 - Les sujets ayant un antécédant personnel ou familial d'HTA, d'avortement, ou d'autres problèmes de grossesse, ainsi que les femmes ayant accouchées des bébés malformés.
 - Les sujets ayant des maladies telles que l'anémie, les maladies infectieuses, la thrombose veineuse, les malformations utérines, le diabète, les maladies thyroïdiennes, l'HTA chronique.

II.1.2. Populations à risque

✓ Population de mères ayant une HTA gravidique

Elle comporte 28 mères suites de couche, admises au niveau du service gynécologie de la maternité, et ont présenté une HTA gravidique pendant la grossesse. Elles sont âgées entre 20 et 44ans.

- Critère d'inclusion: HTA gravidique pendant la grossesse.
- Critères d'exclusion: Les femmes ayant des maladies telles que l'anémie, les maladies infectieuses, la thrombose veineuse, les malformations utérines, le diabète, les maladies thyroïdiennes, l'HTA chronique.

✓ **Population de femmes ayant fait des avortements spontanés**

Elle inclut 26 femmes du service gynécologie ayant fait deux avortements ou plus, âgées entre 21 et 45ans.

- Critère d'inclusion : Femmes faisant des avortements spontanés à répétition.
- Critères d'exclusions : Les sujets ayant des maladies telles que l'anémie, les maladies infectieuses, la thrombose veineuse, les malformations utérines, le diabète, les maladies thyroïdiennes, l'HTA chronique, avortement provoqué.

✓ **Population de mères ayant accouché d'un bébé malformé**

Elle est représentée par 9 mères âgées entre 21 et 40 ans ayant accouché des bébés malformés (5 filles et 4 garçons). Les femmes ont été admises au niveau du service de néonatalogie de l'EHS Ouargla.

II.2. Recueil des échantillons

II.2.1. Recueil des données

Une enquête au prés des femmes a été réalisée. Deux types de questionnaires ont été utilisés : un pour les femmes hypertendues et avortant et l'autre pour les femmes qui ont eu un bébé malformé (**Annexe 01**).

Une consultation des dossiers médicaux des femmes pour la collecte de plus de données a été également effectuée.

II.2.2. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins ont été effectués au niveau du service concerné et sur deux types de tubes, EDTA et Hépariné qui sont préalablement étiquetés. Une quantité suffisante de sang est prélevée le matin à jeun et est conservée directement dans la glace entre le moment du prélèvement et la centrifugation. Tous les prélèvements doivent être protégés de la lumière, pour cela du papier aluminium est utilisé pour recouvrir les tubes.



Figure 02 : Tubes d'analyses biochimiques utilisés.

- ✓ Pour le dosage du folate sanguin :

100 microlitre du sang frais est récupéré à partir d'un tube EDTA avant la centrifugation. Le sang est traité par acide ascorbique en le diluant dans une solution de 1g/100ml de l'acide ascorbique fraîchement préparée à chaque utilisation. L'hémolysât est laissé pendant 1h - 1h30 min à température ambiante à l'obscurité ensuite, il est conservé au congélateur à -20°C .

- ✓ pour le dosage des vitamines B9 et B12 et de l'homocystéine plasmatiques :

Le tube Hépariné est centrifugé pour obtenir du plasma pour le dosage des vitamines B9 et B12. Pour le dosage de l'Hcy, le tube EDTA est centrifugé et le plasma est récupéré dans un tube sec. De bonnes conditions de conservation sont indispensables pour des résultats fiables, il faut les conserver et congeler à -20°C . Notons que les plasmas hémolysés ne conviennent pas à l'analyse.

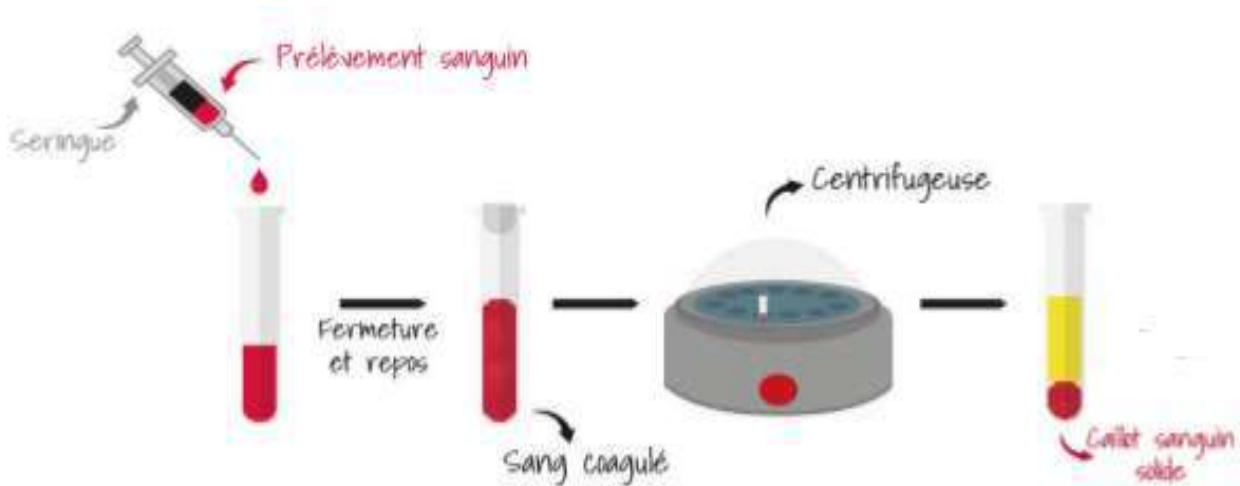


Figure 03 : Centrifugation des prélèvements du sang.

II.3. Analyse biochimique

Les performances analytiques des techniques de dosage quantitatif in vitro des folates, de la vitamine B12 et de l'homocystéine ont été évaluées sur l'analyseur Immulite 2000 par chimiluminescence. Ces dosages biochimiques ont été effectués au niveau du laboratoire central de biochimie du centre hospitalier universitaire de Constantine.

II.3.1. Dosage des folates

Le dosage quantitatif de l'acide folique se fait dans le sérum ou le plasma et dans les globules rouges. Il est important de déterminer les taux de folate dans le sang total même si les dosages sériques ont été réalisés, car ils représentent les réserves du corps.

✓ Principe

C'est un immunodosage par compétition. Le test en chimiluminescence utilise un principe de compétition en phase liquide avec un ligand marqué et une immobilisation in situ avec une protéine porteuse. La révélation s'effectue au moyen d'un anti ligand marqué par la phosphatase alcaline. Les échantillons à doser doivent subir une ébullition préalable.

L'acide folique de l'échantillon rentre en compétition avec l'analogue de l'acide folique marqué par le ligand vis-à-vis d'une quantité limitée d'une protéine porteuse de l'acide folique (**Figure 04**).

Cette protéine porteuse est capturée par l'anticorps fixé à la surface de la bille.

✓ **Préparation de la solution de travail**

Les échantillons qui vont être testés en acide folique doivent être prétraités par une solution préparée quotidiennement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à +2°C/ +8°C pendant 24 heures au plus.

✓ **Préparations des échantillons**

200 µl de chaque ajusteur, contrôle et échantillon de patient, sérum/plasma ou hémolysât, est mélangé à 1000 µl de la solution de travail. Les tubes non hermétiquement fermés sont placés dans un bain d'eau chaude à ébullition (100°C) pendant 15 à 20 minutes, ensuite ils sont refroidis dans un bain d'eau à température ambiante pendant 5 minutes. 350 µl de l'échantillon ainsi préparé est mise dans une unité échantillon IMMULITE.

✓ **Résultats pour le sang total**

Le résultat R en nano grammes par millilitre (ng/ml) d'hémolysât est multiplié par le facteur de dilution 21 afin d'obtenir la concentration en acide folique dans le sang total (en ng/ml).

✓ **Valeurs de références**

Acide folique plasmatique : 3-17ng/ml (6-39nmol/l).

Acide folique dans le sang total 43-295ng/ml (97-668nmol/l).

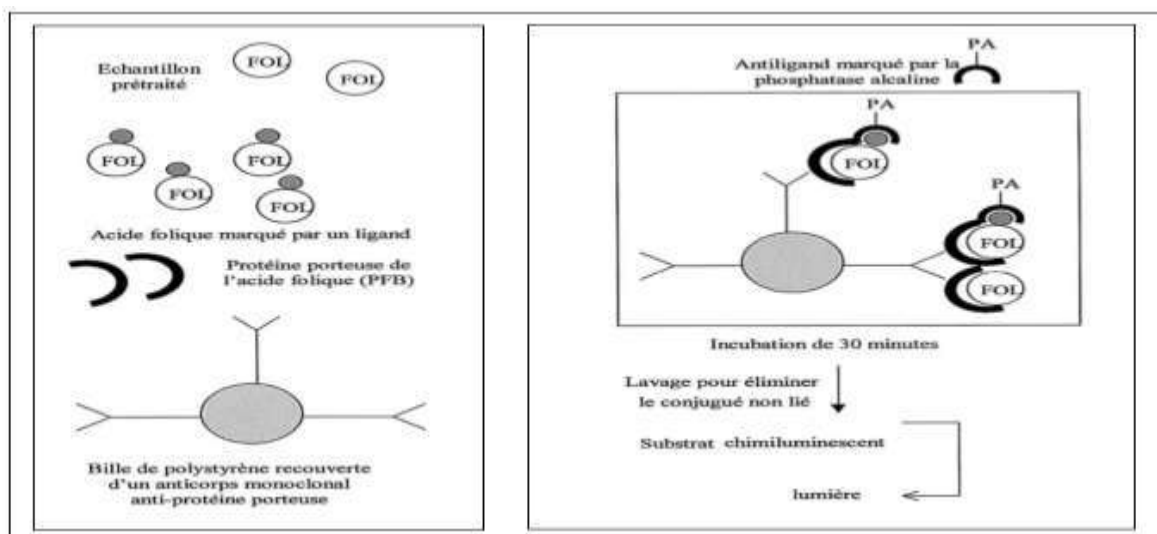


Figure 04 : Dosage des folates par Immulite 2000 (Colombier et al., 2002).

II.3.2. Dosage de la vitamine B12

✓ Principe

Ce dosage est une technique se fait par compétition en phase solide avec une révélation par chimiluminescence. Cette technique se fait en deux étapes ; la première consiste à un prétraitement de l'échantillon dans un milieu alcalin pour séparer les protéines liant la vitamine B12 et à transformer la vitamine B12 en cyanocobalamine. La deuxième, correspond au dosage immunologique par compétition (**Figure 05**).

✓ Technique

La vitamine B12 dans l'échantillon est séparée des protéines porteuses et convertie en cyanocobalamine lors d'un cours robotique de 60 minutes à 37°C par prétraitement de l'échantillon est en milieu alcalin, en présence de dithiothréitol (DTT) et de cyanure de potassium (KCN).

L'échantillon traité est transféré dans une coupelle de réaction contenant un grain de polystyrène (phase solide) enduit de vitamine B12; ensuite, il est placé en présence de facteur intrinsèque porc purifié (HIF) et anticorps monoclonal contre le facteur intrinsèque porc marqué à la phosphatase alcaline (une enzyme qui favorise la chimioluminescence pour détecter l'antigène).

La réaction immunitaire est réalisée pendant un cycle d'incubation de 60 minutes à 37°C (étape 2), pendant laquelle la vitamine B12 présente dans l'échantillon est incluse une concurrence avec la vitamine B12 liée aux billes pour le facteur intrinsèque porc purifié (HIF).

L'anticorps anti-facteur intrinsèque marqué par la phosphatase alcaline se liera à la fois le facteur intrinsèque prouvé dans la vitamine B12 présente dans l'échantillon et que lié à la vitamine B12 qui recouvre la boule de polystyrène.

Le lavage par centrifugation axiale permet la séparation des formes libres (non attachées sur la bille). Ensuite, le substrat lumineux est ajouté. Ainsi, la lumière émise est inversement proportionnelle à la concentration en vitamine B12 présente dans l'échantillon.

✓ Valeurs de références

Les résultats sont exprimés en (pg/ml), oscillent dans les valeurs normales de 174 à 878 pg/ml.

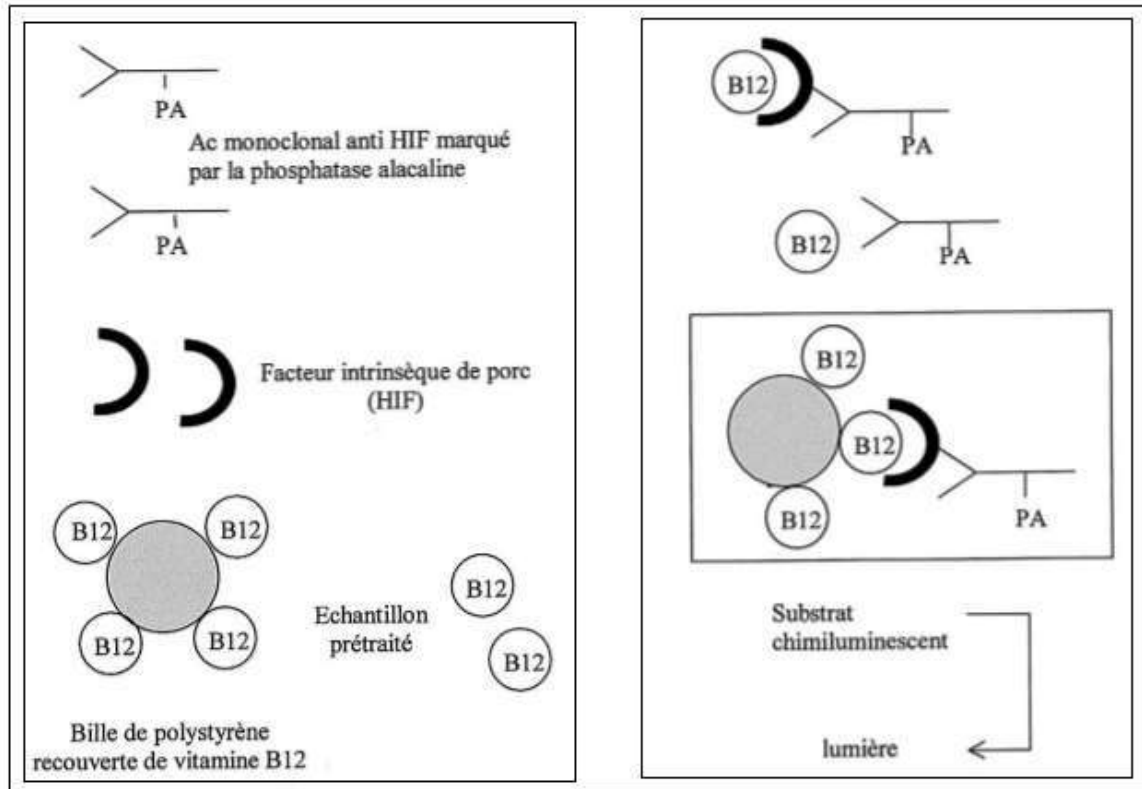


Figure 05 : Dosage de la vitamine B12 par Immulite 2000 (Colombier et al., 2002).

II.3.3. Dosage de l'homocystéine

✓ Principe

L'Hcy des échantillons plasmatiques est séparé des protéines de liaison et convertit en SAH au cours d'un cycle automatisé de 30 minutes à 37°C par prétraitement de l'échantillon, en présence de SAHH et dithiothréitol.

L'échantillon prétraité et l'anticorps anti SAH marqué à la phosphatase alcaline sont introduits simultanément dans l'unité test qui contient une bille de polystyrène recouverte de SAH. Pendant une incubation de 30 minutes, le SAH provenant de l'échantillon prétraité entre en compétition avec la SAH fixé pour se lier à l'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué non lié est éliminé par le lavage et séparé par centrifugation.

✓ **Préparation de la solution de prétraitement des échantillons**

La solution de prétraitement B contenant le dithiothréitol (DTT) dans un tampon, doit être diluée au 1/10 dans de l'eau distillée avant d'être ajoutée à un volume égal de solution de prétraitement A.

Cette solution de prétraitement des échantillons doit être utilisée dans les 2 heures suivant la préparation.

✓ **Préparations des échantillons**

Pour les contrôles et échantillons de patients, 300 µl de solution de travail sont déposés avec 15 µl de plasma non prétraité. Après une incubation pendant 30 minutes à +37°C dans un bain marie, les échantillons sont introduits simultanément dans l'unité test.

Pour les ajusteurs 20 µl de chacun des ajusteurs (SAH synthétique dans une matrice protéine/tampon) est ajoutée à 400 µl de la solution de travail. Les autres étapes sont les mêmes.

Les échantillons prétraités sont stables à température ambiante (+15°C/+28°C) ou réfrigérés à +2°C/+8°C 1 heure avant dosage.

✓ **Valeurs de références**

Les concentrations de l'Hcy sont exprimées en µmol/L. Il présente un domaine de référence de 5 – 15µmol/l, et pour les femmes enceintes le taux est <11µmol/l.

II.4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives continues à savoir les concentrations des différents métabolites sont exprimées en moyenne ± écart type ; et les variables qualitatives représentées par les caractéristiques générales et nutritionnelles sont exprimées par des pourcentages. La comparaison des paramètres entre les mères à risque des trois groupes et les témoins, l'étude de la significativité et le risque lié aux différents facteurs ont été réalisés par le test t. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS (version 20).

Partie III :

Résultats et discussion

III.1. Caractéristiques générales, nutritionnelles et taux biochimiques des folates/ Vitamine B12/ Homocystéine des mères avec HTA gravidique

Aperçu bibliographique

La tension artérielle mesure la pression exercée par le sang sur les parois artérielles. La pression artérielle systolique (PAS), mesure la pression maximale quand le cœur se contracte et éjecte le sang dans les vaisseaux ; quand à la pression artérielle diastolique (PAD), elle représente la pression minimale lorsque le cœur relâché se remplit de sang (**Bendrell, 2014**).

Le diagnostic d'une hypertension artérielle gestationnelle ou gravidique, sujet de ce mémoire, correspond à la découverte d'une PAS ≥ 140 mmHg et/ou d'une PAD ≥ 90 mmHg. La tension artérielle est fixée après deux mesures consécutives séparées de quatre heures, au repos et en décubitus latéral gauche ou en position assise. Il existe plusieurs types d'HTA pouvant survenir au cours de la grossesse, à savoir l'HTA gravidique, pré-éclampsie et pré-éclampsie surajoutée classées selon leur période d'apparition et le taux de la protéinurie (**Aroques, 2018**).

La survenue de l'HTA au cours de la grossesse est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle, fœtale et néonatale dans le monde. Elle peut évoluer à une hypertension maligne avec des complications fœtales à savoir, un retard de croissance intra-utérin, une mort fœtale in utero, une prématurité induite pour sauvetage maternel ou fœtal. Elle peut, aussi, être la cause des complications maternelles, ces dernières qui mettent en jeu le pronostic vital de la mère (**Aroques, 2018**).

L'étiologie de l'HTA gestationnelle est multifactorielle, très compliquée et mal comprise. Selon les recherches elle peut être d'origine génétique, immunologique, physiologique et aussi nutritionnelle (**Bendrell, 2014**) (**Almendárez et al., 2015**) (**Tran, 2016**) (**Aroques, 2018**).

Sa physiopathologie semble être placentaire impliquant les vaisseaux sanguins et les capillaires maternels par une action directe sur leur endothélium. Elle correspond à un état d'hypoxie placentaire consécutif à un développement pathologique du placenta et à un réseau vasculaire à résistance élevée. Ce qui résulte en un placenta insuffisant aux besoins fœtaux et dangereux pour la mère (**Maru et al., 2016**).

La thérapie anti hypertensive médicamenteuse a, malheureusement, une influence très limitée, elle peut prévenir les lésions organiques maternelles. Le seul véritable traitement est la terminaison de la grossesse, dans les formes graves ou proches du terme. La prévention pour les grossesses qui suivent reste la solution de choix, car un antécédent d'HTA gravidique peut récidiver.

Plus d'informations bibliographiques concernant l'hypertension artérielle sont représentées en **annexe 02**.

III.1.1. Caractéristiques générales

Cette partie de notre étude, menée sur un échantillon de mères Algériennes ayant développé une HTA gravidique ou gestationnelle (apparue après 20 SA sans élévation pathologique de la protéinurie), vise à rechercher et à fournir des données sur les facteurs susceptibles de provoquer ce genre de complication dans notre population.

Pour chacune des mères à risque ont été révélées : des caractéristiques cliniques à savoir : l'âge, l'indice de masse corporelle et la présence ou non d'antécédents :

Tableau 01 : Caractéristiques générales des mères hypertendues et des témoins.

Caractéristiques générales		Patientes	Mères hypertendues	Mères témoins
		Age (années)	Age moyen	
	Tranches d'âge	A (<25)	16%	36.36%
		B (25-35)	60%	48.48%
		C (>35)	28%	15.15%
IMC (Kg/m ²)	IMC moyenne		29.59±3.565	27.97±4.004
	Catégories d'IMC	A (IMC<25)	7.41%	18.18%
		B (IMC>25)	92.59%	81.82%
Antécédents (%)	Oui		64.81%	/
	Non		35.19%	/

III.1.1.1. Age

L'âge maternel moyen pour les patientes hypertendues est de 33.36±6.034 ans, significativement élevé en comparaison à celui des témoins qui est de 28.73±5.222 ans (**Tableau 01**).

Notre résultat est en bon accord avec les données de la littérature, l'âge maternel avancé augmente le risque de survenue de ce type de complication (**Dulitzki et al., 1998**) (**Jahroni et Hussein, 2008**).

En effet c'est l'un des principaux facteurs de risque d'hypertension induite par la grossesse. Il s'agit, selon plusieurs études, de l'âge maternel supérieur à 35 ans (**El falaki, 2003**) (**Almendárez et al., 2015**).

La répartition des patientes par tranches d'âge, dans notre cas, révèle que le pourcentage des femmes hypertendues dans la catégorie d'âge supérieur à 35 ans est plus élevé par rapport au pourcentage des témoins dans la même catégorie (28% vs 15,15% respectivement) (**Tableau 01**). Cependant, nous notons que la différence n'est pas statistiquement significative.

En effet, de nombreuses modifications sont observées dans le système vasculaire avec l'âge. Il y a une diminution relative des fibres élastiques, qui remplacera le collagène dans la paroi des artères, due à une artériosclérose accrue. Un épaissement de la paroi artérielle et un grand diamètre artériel ont également été observés, ce qui contribue à une pression artérielle systolique élevée (**Cudennec et Faucher, 2002**).

III.1.1.2. Indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle est défini comme étant le rapport : poids en kilogrammes divisé par la taille exprimée en mètres élevée au carré (kg/m^2). Un IMC supérieur à 25 kg/m^2 signifie que la personne a un surpoids, et un IMC supérieur à 30 kg/m^2 permet de classer le patient comme obèse (**OMS, 2013**).

Nous avons trouvé un IMC moyen chez les femmes ayant une HTA de $29.59 \pm 3.565 \text{ kg/m}^2$ par rapport à celui des femmes témoins qui est de $27.97 \pm 4.004 \text{ kg/m}^2$. Nous avons, par ailleurs, remarqué une prédominance des femmes hypertendues et témoins dans les catégories IMC supérieur à 25 et IMC supérieur à 30 (92.59 ± 3.565 et 81.82 ± 4.004 respectivement) (**Tableau 01**).

Néanmoins, dans les deux cas la différence entre les femmes à risque et les témoins n'est pas significative, pouvant être due à la taille de notre échantillon.

Selon les résultats de la littérature, il a été constaté que le risque de l'hypertension gravidique, et aussi de pré éclampsie est augmenté en cas d'obésité et majoré lors d'obésité morbide (**Robinson et al., 2005**) (**Lenoble et al., 2008**).

L'explication à cette constatation peut être le dysfonctionnement endothéliale due à l'insulino-résistance rencontrée généralement chez les femmes obèses. En effet, l'insulino-résistance cause une hyper insulinémie qui va entraîner une réabsorption hydro sodée, et avoir un effet sympathomimétique. Par ailleurs, l'obésité a un effet direct sur l'implantation de l'embryon, traduisant, ainsi, une insuffisance placentaire (**Abderrahim et al., 2018**) (**Deruelle et Vambergue, 2019**).

III.1.1.3. Antécédents personnels et/ou familiaux

Dans notre cohorte 64,81% avaient des antécédents personnels ou familiaux pour l'HTA, suggérant ainsi une forme génétique. Ce caractère héréditaire a été bien établi par de nombreuses études familiales (**Fomba, 2006**) (**Jeunemaitre, 2016**). Selon certaines recherches, l'héritage familial est déterminé génétiquement à environ 60%, laissant 40% pour les facteurs environnementaux (**Zouak, 2017**).

Certains gènes de la régulation de la pression artérielle, du remodelage vasculaire (pour la placentation notamment), de la régulation du volume plasmatique sont impliqués dans l'apparition d'une hypertension artérielle gravidique, nous citons comme exemple : le gène M235T de l'angiotensinogène, le gène variant Glu298Asp de la NO synthase, Le gène du HLA-G (**Mersch, 2014**).

De plus, une association de la mutation du gène du système rénine angiotensine (AGT M235T) à une diminution de la dilatation des artères spiralées, et donc a un défaut de l'invasion trophoblastique a été observée (**Mersch, 2014**).

Par ailleurs, les polymorphismes C677T du gène MTHFR C677T, 2756A/G du gène MS et l'insertion 844ins68 du gène CBS, impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine sont fortement associés à l'incidence de l'HTA (**Houcher, 2012**) (**Ree Kim et al., 2020**).

III.1.2. Caractéristiques nutritionnelles

Les caractéristiques nutritionnelles étudiées dans le présent travail sont : l'utilisation des plantes médicinales, la consommation par les mères du fenugrec et la supplémentation en acide folique, en fer et en multi vitamines.

III.1.2.1. Utilisation des plantes médicinales

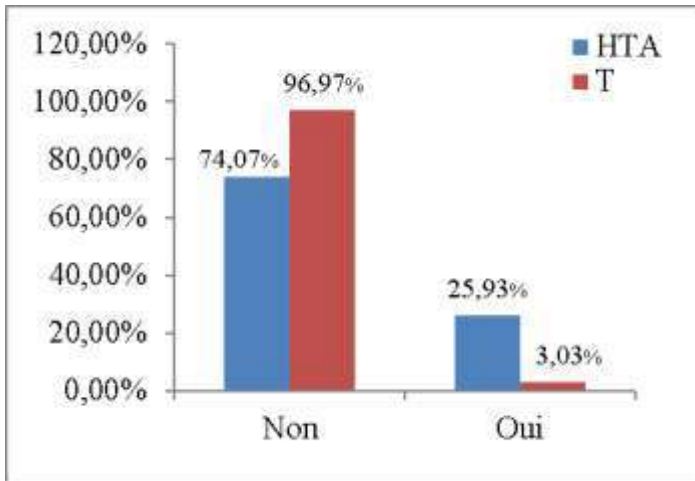


Figure 06 : Utilisation des plantes médicinales par les femmes hypertendues et par les témoins.

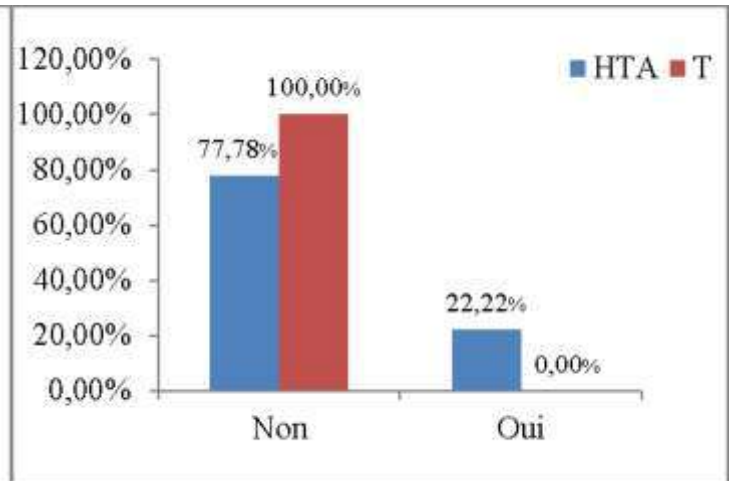


Figure 07 : Consommation du fenugrec par les Femmes hypertendues et par les témoins.

Les données présentées dans **la figure 06**, nous ont permis de constater que 25.93% des mères atteintes d'hypertension artérielle utilisent les plantes médicinales pendant leur grossesse, chez les témoins le pourcentage est de 3.03%. Une différence reflétant un risque significativement élevé lié à cette consommation, chez ce groupe de femmes.

En effet, les plantes et les huiles essentielles végétales possèdent des propriétés pharmacologiques puissantes, mais doivent être correctement utilisées (**Aroques, 2018**).

Certes, il existe des travaux qui ont signalé l'effet anti hypertensif de certaines plantes; traitement traditionnelle de l'HTA par le gingembre, le romarin, et l'armoise (**Lahlou et al., 2002**) (**Lahlou et al., 2003**) (**Orch et al., 2014**) (**Saidi et Ali belhadj, 2016**) (**Chukwuma et al., 2019**), cependant, le risque lié à cette consommation est élevé chez la femme enceinte, car son organisme subit de nombreuses modifications des grandes fonctions. Ainsi, il peut entrainer des conséquences autant pour la maman dont l'organisme réagit différemment, que pour le fœtus (**Boukaici, 2018**).

Nous avons noté dans notre étude que 22.2% des femmes hypertendues contre 0% des femmes témoins ont consommé du fenugrec (**figure 07**), cette plante qui n'est pas recommandée pour l'utilisation par les femmes enceintes et allaitantes, en raison de ses effets potentiels toxiques sur le fœtus (**Nadège, 2017**).

L'étude de **Harchane et ses collaborateurs (2012)**, confirme que les fibres diététiques solubles de l'extrait du fenugrec entraînent la baisse des taux des triglycérides et du cholestérol plasmatiques, ce qui aurait un impact sur la réduction du risque des maladies cardiovasculaires (**Harchane et al., 2012**). Mais comme nous l'avons mentionné dans les paragraphes précédents, la grossesse est une situation métabolique particulière, et une telle consommation peut être néfaste.

Les plantes qui contiennent de la caféine doivent également être limitées pendant la grossesse et l'allaitement, car la caféine passe dans le sang du fœtus et dans le lait et peut avoir des effets cardiovasculaires délétères (**Guillot, 2017**).

III.1.2.2. Supplémentation en acide folique, en fer et multivitaminique

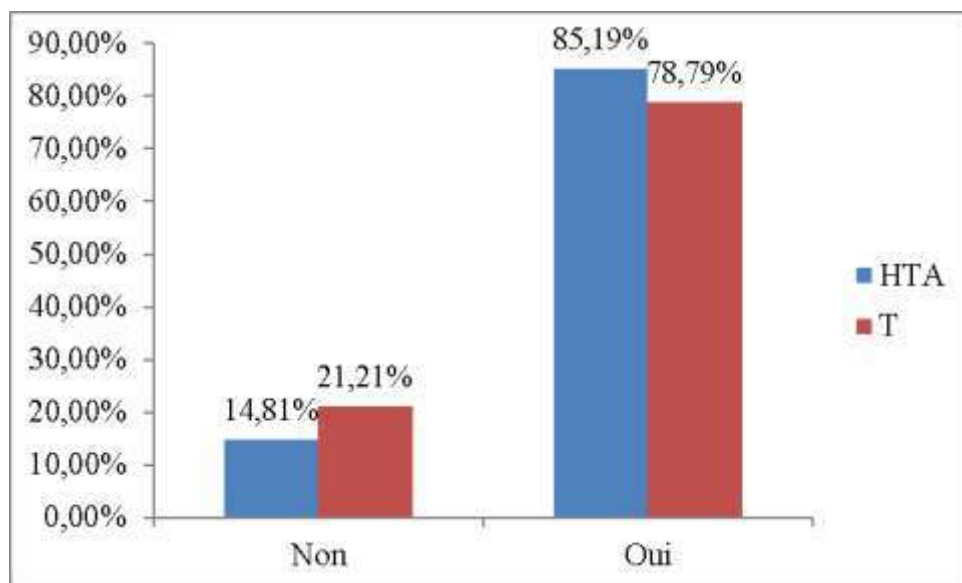


Figure 08 : Prise des suppléments d'acide folique par les femmes hypertendues et par les témoins.

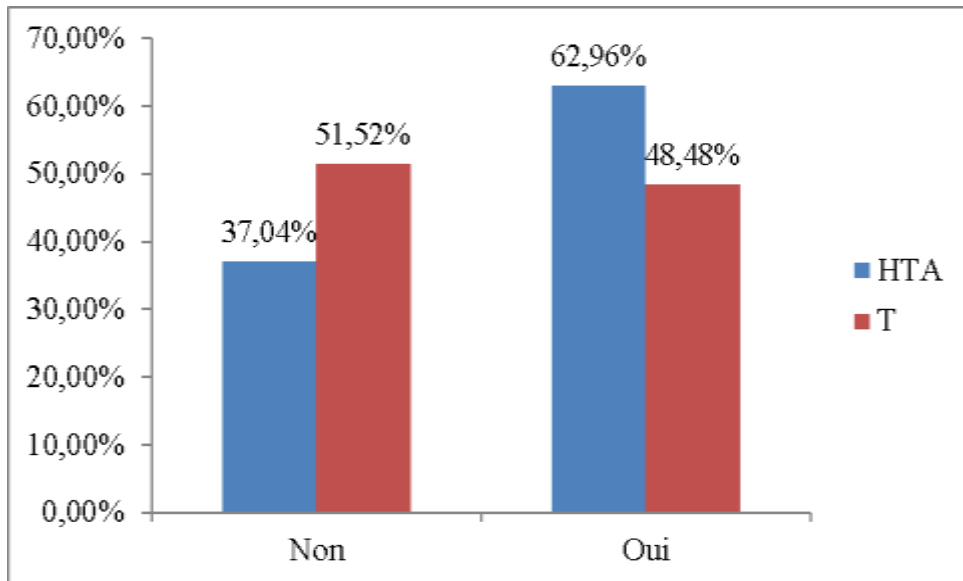


Figure 09 : Prise des suppléments de fer par les femmes hypertendues et par les témoins.

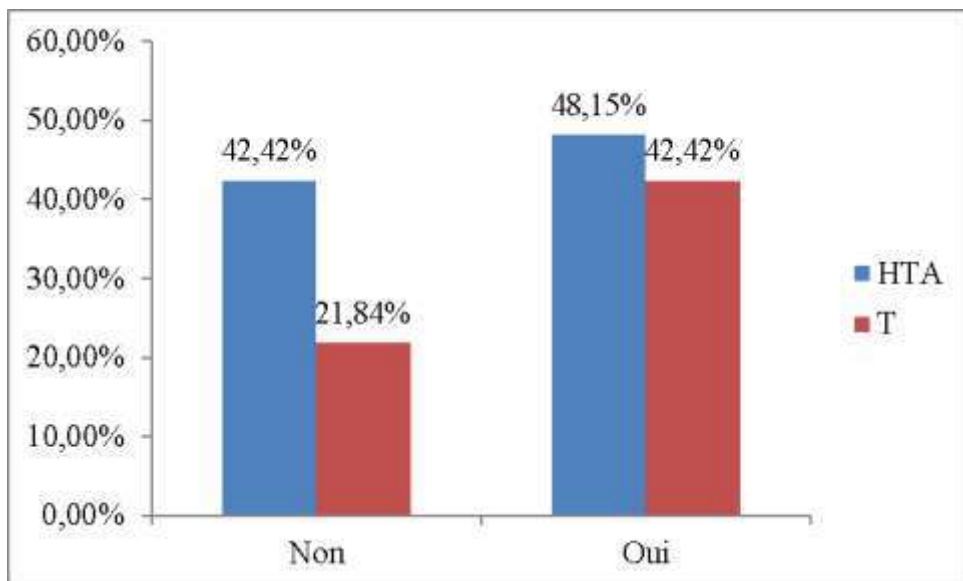


Figure 10 : Prise des suppléments multi vitaminiques par les femmes hypertendues et par les témoins.

Dans notre étude, nous n'avons pas constaté de risque significatif lié à la non supplémentation d'acide folique et du fer pour l'HTA, nous n'avons pas trouvé une différence significative entre les pourcentages des mères et des témoins sujette à cette supplémentation.

Les résultats représentés dans la **figure 08** montrent que 85.19% des patientes avec HTA ont pris de suppléments de la vitamine B9 durant leur grossesse et 78.79% des témoins. Un résultat encourageant reflétant l'effet de la campagne de sensibilisation quand à la consommation périconceptionnelle de l'acide folique recommandée par l'OMS. La stratégie de sensibilisation pour pallier le manque de suppléments doit donc être poursuivie.

Par ailleurs, un pourcentage considérable de femmes hypertendues à savoir 62.96% ont été supplémentées par le fer (**Figure 09**). La supplémentation systématique en fer de la femme enceinte n'est pas nécessaire. En revanche, en cas de carence, les paramètres biologiques maternels s'adressent à une anémie souvent associée à une HTA (**Favier et Hininger-favier, 2004**) (**Zafindrasoa et al., 2016**).

Cependant, nous remarquons que 42.42% des mères à risque n'ont pas pris des suppléments multivitaminiques par rapport à un pourcentage de 21,84% des témoins (**Figure 10**). En effet, plusieurs recherches tentent, actuellement, à montrer que la supplémentation combinée de l'acide folique avec d'autres vitamines notamment celle du groupe B (B12, B6, B2) peut avoir un effet considérable sur la réduction du risque des problèmes survenant au cours de la grossesse.

De plus, différentes tentatives de supplémentation au cours de la grossesse ont été réalisées ces dernières années, elles consistent, par exemple en : un traitement préventif par la vitamine C, le calcium et la vitamine D.

En effet, Les vitamines C et E constituent les deux principales substances antioxydantes de l'organisme, leur carence serait impliquer dans la genèse de la pré-éclampsie (**Rumbold et al., 2006**) (**Druelle et al., 2010**).

Dans le cas de l'hypertension, il existe une production excessive de radicaux libres dans la circulation maternelle. Ces radicaux sont oxydants c'est-à-dire toxiques pour les cellules de l'endothélium maternel. La vitamine C et E sont des capteurs de radicaux libres d'origines alimentaires. Ces vitamines protègent donc les enzymes les protéines et les cellules de leur destruction (**Deruelle et al., 2010**).

D'autres études, ont montré que la supplémentation calcique au cours de la grossesse permettrait de réduire le risque de l'hypertension gravidique (**Hofmeyer et al., 2006**) (**Denguezli et al., 2007**). Aussi, une supplémentation systématique de vitamine D induirait donc une réduction de l'incidence de la pré-éclampsie (**Aroques, 2018**).

III.1.3. Taux des vitamines B9, B12 et homocystéine et risque d'HTA gravidique

Pour ces mères, aussi bien les dosages biochimiques des vitamines B9 et B12 et également de l'homocystéine ont été effectués. Cela nous a permis d'estimer le statut vitaminique des mères, et d'évaluer l'ampleur de l'abaissement des taux des folates et/ou l'augmentation du taux de l'homocystéine chez des femmes hypertendues.

Tableau 02 : Taux moyens de folate plasmatique, folate sanguin, vitamine B12 et homocystéine chez les mères hypertendues et chez les témoins.

	Mères hypertendues	Témoins
Folate plasmatique (ng/ml)	5.29±2.62	4.33±2.94
Folate sanguin (ng/ml)	111.57±40.45	96.33±44.10
Vitamine B12 (pg/ml)	207.14±52.14	191±18.3
Homocystéine (umol/l)	7.71±3.35	6.00±1.78

➤ **Folate**

Le tableau 02, montre que les moyennes des folates plasmatiques et sanguins ne diffèrent pas entre les mères hypertendues et les témoins. Cette constatation nous a permis de conclure que le taux des folates n'a pas contribué dans l'augmentation du risque.

Il existe, néanmoins, des études qui ont trouvé que le folate est diminué chez les patientes présentant une HTA (**Asare et Lestowell, 2017**).

D'après notre recherche bibliographique, nous avons constaté qu'un apport élevé en folates peut réduire la tension artérielle et avoir effets bénéfiques sur la pression artérielle en augmentant la synthèse de l'oxyde nitrique dans les cellules endothéliales (**Van djik et al., 2001**) (**Hernandez et al., 2002**) (**Forman et al., 2005**).

Des années plus tard, des études ont décrit qu'il agit sur le métabolisme lipidique, car une relation inverse entre les taux des folates et ceux du cholestérol à lipoprotéines (HDL-C) a été trouvée. Les faibles taux de folates ont donc été suggérés comme étant un facteur de risque cardiovasculaire (**Semmler et al., 2010**). D'autres, et comme nous l'avons déjà abordé, ont prouvé son association avec le taux de l'Hcy contribuant, ainsi, à augmenter le risque vasculaire (**Oterino et al., 2010**).

➤ **Vitamine B12**

De même que la vitamine B9, notre analyse biochimique concernant la vitamine B12, ne nous a pas permis de conclure à l'existence d'une carence ni chez les malades ni chez les témoins (207.14 ± 52.14 pg/ml et 191 ± 18.3 pg/ml, respectivement) (**Tableau 02**).

Il existe une hétérogénéité des résultats entre les études concernant l'association de la vitamine B12 et le risque de survenue de l'HTA gravidique. L'étude de **Sun et al (2017)**, n'a pas trouvé une association entre le risque d'HTA gravidique et la faible concentration de vitamine B12. Par contre, l'étude d'**Asari et Listowellen (2017)**, a révélé une déficience en cobalamine chez les femmes hypertendues.

En fait, la carence en vitamine B12 a été associée au développement de profils lipidiques sériques indésirables et à un accident cérébral chez les patients atteints d'hypertension. Leur carence entraîne, aussi, une augmentation de l'Hcy en inhibant sa conversion en méthionine, et une Hhcy s'est avérée être un facteur de risque de l'hypertension (**Xudong et al., 2016**).

➤ **Homocystéine**

D'après le **tableau 02**, le niveau moyen de l'Hcy est de 7.71 ± 3.35 $\mu\text{mol/l}$ chez les femmes sujettes d'HTA, et de 6.00 ± 1.78 $\mu\text{mol/l}$ chez les témoins.

La différence n'est pas significative, néanmoins, le taux d'Hcy reste supérieur chez les mères hypertendues. Résultat qui va dans le sens, des études de **Sun et al (2017)** et **Barbara et al (2000)**.

Des chercheurs rapportent que les événements cardiovasculaires surviennent dans la plupart des cas, avec des taux d'homocystéine élevés (**Asare et Lestowell, 2017**) (**Kaymaz et al., 2011**) (**Hambaba et al., 2008**) (**Mahalle et al., 2013**) (**Maru et al., 2016**).

L'hyperhomocystéinémie a été associée à des maladies à médiation placentaire telles que la prééclampsie. Elle est admise comme un facteur de risque de la dysfonction endothéliale

(Rajkovic et al., 1997) (Maru et al., 2016). Elle affecte les vaisseaux du placenta réduisant le débit sanguin, et inhibant les fonctions trophoblastiques, entraînant la mort du tissu et un infarctus placentaire **(Cheng et al., 2009) (Levene et Murray, 1997).**

Par ailleurs, l'Hhcy pourrait favoriser le stress oxydatif, diminuer la vasodilatation, et altérer les cellules musculaires lisses **(Hernandez et al., 2002) (Rodrigo et al., 2003).**

III.2. Caractéristiques générales, nutritionnelles et taux biochimiques des folates/ Vitamine B12/ Homocystéine des mères ayant fait des avortements spontanés

Aperçu bibliographique

L'avortement est l'occurrence la plus courante des pathologies obstétricales (**Diancoumba, 2008**). L'OMS estime que les avortements sont à l'origine de 14% de la mortalité maternelle dans le monde, avec 70000 décès chaque année (**Dafolokone, 2015**). En Algérie, les interruptions de grossesse sont relativement courantes, une grossesse sur dix se terminerait par une fausse couche (**Sennaoui et al., 2014**).

En effet, l'avortement se définit par l'expulsion spontanée ou provoquée de l'embryon ou du fœtus avant la date de sa survie, c'est-à-dire avant la 28^{ème} semaine d'aménorrhée soit moins de 6 mois après la fécondation ou encore moins de 180 jours de grossesse (**Goungounga, 2012**).

Dans le présent travail nous nous intéressons aux avortements de type spontané quelque soit l'âge gestationnel de leur survenue. En fait, l'avortement spontané survient de lui-même en dehors de toute intervention volontaire (**Dafolo kone, 2015**). Il peut être précoce correspondant à l'expulsion d'un fœtus décédé avant la 14^{ème} SA (**Beucher et al., 2014**), ou tardif, expulsé entre 12 SA et 28 SA (**Dafolokone, 2015**).

La principale hypothèse de la physiopathologie des avortements est celle d'un dommage précoce des vaisseaux déciduaux ou chorioniques, perturbant l'implantation du conceptus. Ces problèmes semblent, donc, être d'origine placentaire, impliquant les vaisseaux sanguins et les capillaires maternels par une action directe sur leur endothélium (**Aubard et al., 2000**).

Plusieurs facteurs peuvent présenter un risque pour la survenue de ces problèmes placentaires et du fait des avortements chez les femmes enceintes. Un complexe de facteurs physiologiques tels que l'obésité, les perturbations hormonales et le stress, ou nutritionnels, en particulier la forte consommation du café, thé et de l'alcool, ou aussi génétiques, semblent contribuer à leurs étiologie (**Berkane et al., 2006**) (**Amrouche et Ait Radi, 2017**).

Par ailleurs, l'alimentation maternelle contribue fortement à la survenue des avortements spontanés (**Ronnenberg et al., 2007**). En effet, un niveau faible de folates et de vitamine B12 et l'hyperhomocystéinémie qui en résulte semblent contribuer à l'étiologie de la perte de grossesse récurrente inexplicée (**Andrey et al., 2018**) (**El-Kadi et al., 2019**).

Plus d'informations bibliographiques concernant les avortements spontanés sont représentées en **annexe 03**

III.2.1. Caractéristiques générales

Pour répondre à notre objectif, à savoir, l'étude de l'association entre quelques caractéristiques générales des mères et la survenue des avortements spontanés, nous avons collecté les informations et procédé à une comparaison avec les caractéristiques des mères témoins.

Tableau 03 : Caractéristiques générales des mères avortant et des témoins.

Caractéristiques générales		Patientes	Femmes avortant	Femmes Témoins
Age (années)	Age moyen		35.52±6.429	28.73± 5.222
	Tranche d'âge	A (<25)	7.41%	36.36%
		B (25-35)	37.04%	48.48%
		C (>35)	55.56%	15.15%
IMC moyen (Kg/m ²)			27.93±4.454	27.97±4.004
Antécédents (%)	Oui		70.37%	/
	Non		29.63%	/

III.2.1.1. Age

L'âge maternel moyen pour les femmes qui ont fait des avortements était de 35.52 ± 6.429 ans, alors que celui des témoins est de 28.73± 5.222 ans. Nous constatons que l'âge de la mère est impliqué dans la survenue de ce type de complication de grossesse, la différence entre les moyennes était statistiquement significative (**Tableau 03**).

De plus, nous remarquons, d'après la répartition des femmes selon les tranches d'âge, que le pourcentage des femmes à risque âgées de 35ans et plus, est significativement plus élevé par rapport à celui des témoins de la même catégorie (55.56% vs 15.15%). Aussi, le pourcentage des mères à risque s'élève en passant de la catégorie âge<25ans à la catégorie âge>35ans (7.41%, 37.04%, 55.5% respectivement) (**Tableau 03**).

Il apparait donc, que l'augmentation de l'âge peut représenter un risque pour la survenue des avortements dans notre population. Les études de (**Abaere et al., 2014**) (**Amrouche et Ait Radi, 2017**) viennent renforcer notre résultat.

Cette constatation est à mettre en relation avec l'augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques avec l'âge de la mère. Ces anomalies qui surviennent plus particulièrement durant la première division méiotique par la non-disjonction méiotique et les phénomènes de séparation prématurée des chromatides sœurs durant la première division méiotique, qui sont à leur tour liées à l'âge des ovocytes (**Abaere et al., 2014**).

III.2.1.2. Indice de masse corporelle

Nous avons révélé que les IMC moyens des femmes ayant fait un avortement (AV) et celui des témoins sont de 27.93 ± 4.45 kg/m² et 27.97 ± 4.0 Kg/m² respectivement. Moyennes presque égales (**Tableau 03**).

Notre résultat n'a pas permis de conclure à une association positive entre le surpoids ou l'obésité et le risque de faire des avortements.

D'autres études décrivent, par contre, une augmentation significative du risque d'avortements précoces à répétition chez les femmes obèses. En fait, l'obésité joue un rôle sur la qualité ovocytaire et embryonnaire, et aussi sur la réceptivité endométriale, pouvant expliquer l'échec de l'implantation de l'embryon et la survenue des avortements spontanés (**Lashen et al., 2004**) (**Benammar et al., 2012**).

D'autres études sur notre population sont nécessaires pour confirmer cette association.

III.2.1.3. Antécédents personnels et/ ou familiaux

Un grand pourcentage des femmes à AV dans notre population, à savoir 70.37%, ont déjà avorté ou ont un membre de leur famille qui a été sujet d'avortements. Ce résultat, implique l'intervention du facteur héréditaire dans la survenue de ce type de complications dans notre population (**Tableau 03**).

L'augmentation du risque d'avortement avec le nombre d'accidents précédents est en faveur de la réalité du syndrome « avortements à répétition », le risque continu d'augmenter au-delà de trois avortements (**Viantier, 1997**).

En fait, un avortement précoce est habituellement associé à un caryotype anormal de l'avortant (Berkane et al., 2006). L'étude du caryotype de produits de fausses couches a mis en évidence l'existence dans le produit de conception d'anomalies chromosomiques incompatibles avec un développement normal de l'embryon. Les anomalies observées sont principalement de type trisomie, monosomie ou des translocations (Lejeune, 2005) (Berkane et al., 2006).

Par ailleurs, plusieurs polymorphismes dans les gènes impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine, vitamines B dépendant, ont été sujets de nombreuses recherches.

Le polymorphisme le plus souvent rencontré est la substitution C677T du gène de la MTHFR et éventuellement le polymorphisme le plus commun A2756G du gène MS, potentiellement responsables d'une hyperhomocystéinémie, pouvant être un facteur de risque pour les avortements spontanés à répétition (Benamaar, 2012) (Geraldine, 2012).

III.2.2. Caractéristiques nutritionnelles

Les caractéristiques étudiées sont la consommation des dattes, l'utilisation des plantes médicinales et la prise des suppléments d'acide folique, du fer et des multi vitamines.

III.2.2.1. Consommation des dattes

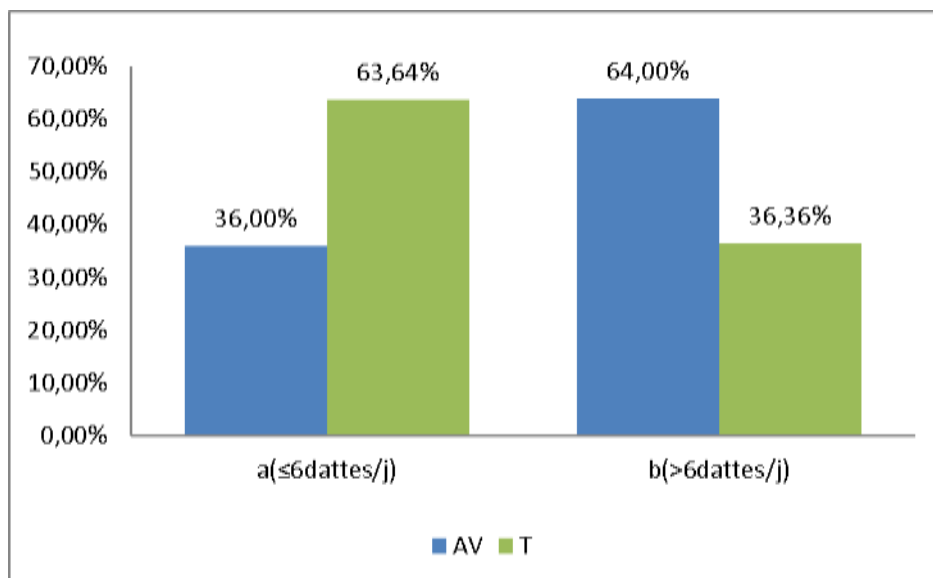


Figure 11 : Consommation des dattes par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins.

Dans notre étude, la consommation d'un nombre supérieur à 6 dattes par jour pendant le premier trimestre de la grossesse a été constaté chez 64.00% des femmes à risque et chez 36.36% des femmes témoins. Une différence statistiquement significative qui laisse supposer que la consommation inadéquate des dattes peut être un facteur qui influence la survenue des avortements (**Figure 11**).

En effet, selon la littérature, la consommation par les femmes enceintes de cette quantité de dattes en début de grossesse peut provoquer des contractions prématurées, voire une occurrence d'avortements (**Ketta, 2008**).

En fait, la prise de dattes est, certes, importante pendant la grossesse, car c'est un aliment connu par sa richesse en glucides, lipides, sels minéraux, protéines, vitamines et fibres essentiels pour le corps (**Al-Shahib et Marshall, 2003**) (**Gourchala, 2015**). Cependant, une consommation excessive et en période inadéquate peut provoquer des résultats défavorables sur grossesse (**Ketta, 2008**).

La consommation de dattes en fin de grossesse, par contre, était efficace pour l'accélération du travail grâce à leur contenance élevée en ocytocine (**Kordi et al, 2017**). Cette hormone qui stimule les muscles utérins et conduit à l'augmentation de la sensibilité de l'utérus et le col pour l'accouchement (**Khadem et al., 2007**) (**Al-Kuran et al., 2011**).

III.2.2.2. Utilisation des plantes médicinales

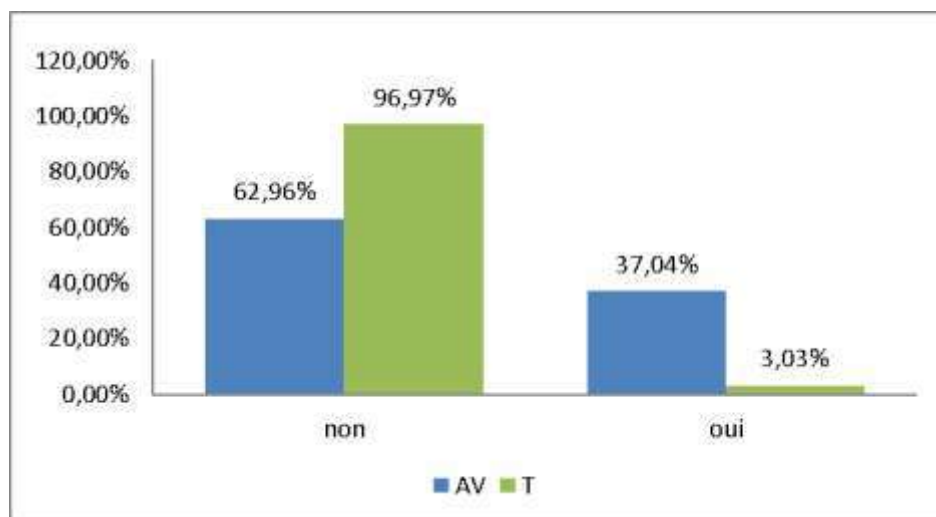


Figure 12 : Utilisation des plantes médicinales par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins.

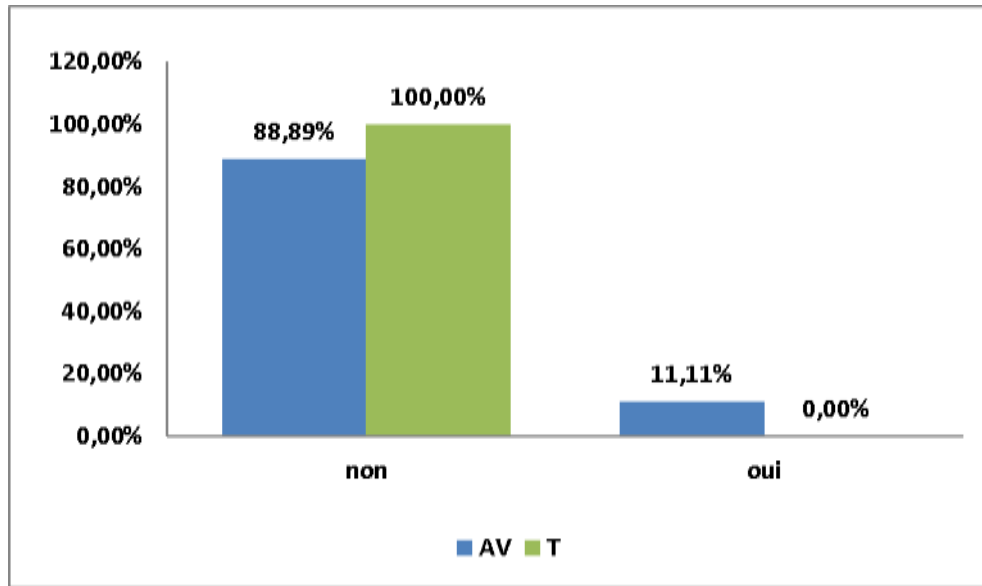


Figure 13 : Consommation du fenugrec par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins.

Nos données nous ont permis de constater que 37.04% des mères ayant fait des avortements ont consommé différents types de plantes médicinales durant leur grossesse. Ce pourcentage est significativement élevé par rapport à celui des témoins qui est très faible de 3.03% (**Figure 12**).

En effet, ce type d'aliments peut entraîner des conséquences néfastes autant pour la maman que pour le fœtus. Durant la grossesse, les plantes ayant des effets hormonaux sont déconseillées, car elles ont pour propriétés de perturber le mécanisme des hormones gonadotrophines LH et FSH freinant ainsi la production d'œstrogènes et de progestérone (**Guillot, 2017**) (**Boukaici, 2018**).

Par ailleurs, les perturbateurs endocriniens influencent l'homéostasie, le développement et la prolifération cellulaire en limitant ou en inhibant les actions des hormones endogènes ou en altérant autrement la fonction du système endocrinien (**Choi et al., 2004**).

Il a été trouvé que les plantes emménagogues, comme l'armoise, favorisent l'apparition des règles et peuvent alors entraîner un risque important de fausse couche ou d'accouchement prématuré (**Boukaici, 2018**).

De leur part, les plantes ocytociques, par exemple les feuilles et parties aériennes de la grande camomille, peuvent provoquer ou stimuler les contractions de l'utérus, ce qui peut induire une fausse couche ou un accouchement prématuré (Deau, 2010).

Quand au fenugrec, dont 11.11% de notre échantillon des femmes à risque l'avait consommé (Figure 13), a des propriétés de stimulation utérine qui conduit au risque de fausse couche et également à des effets potentiels de toxicité fœtale (Nadège, 2017).

III.2.2.3. Supplémentation en acide folique, en fer et multi vitaminique

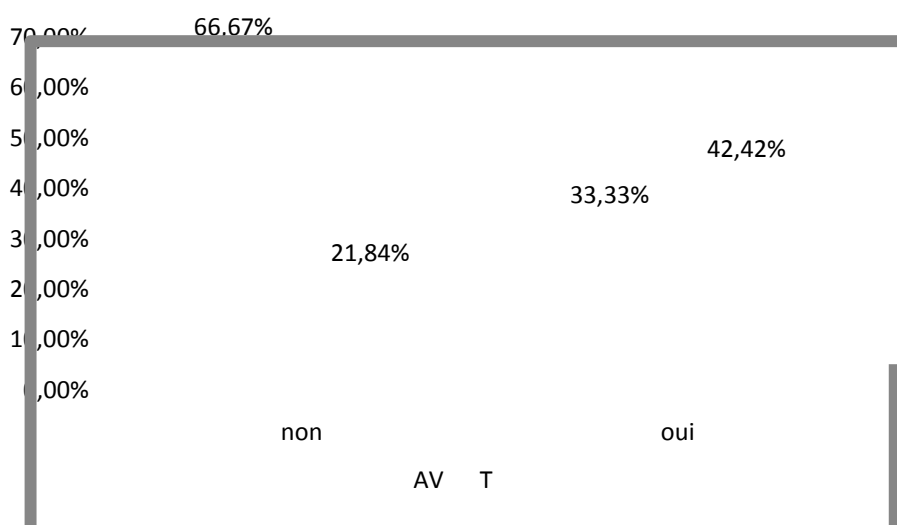


Figure 14 : Prise des suppléments multi vitaminiques par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins.

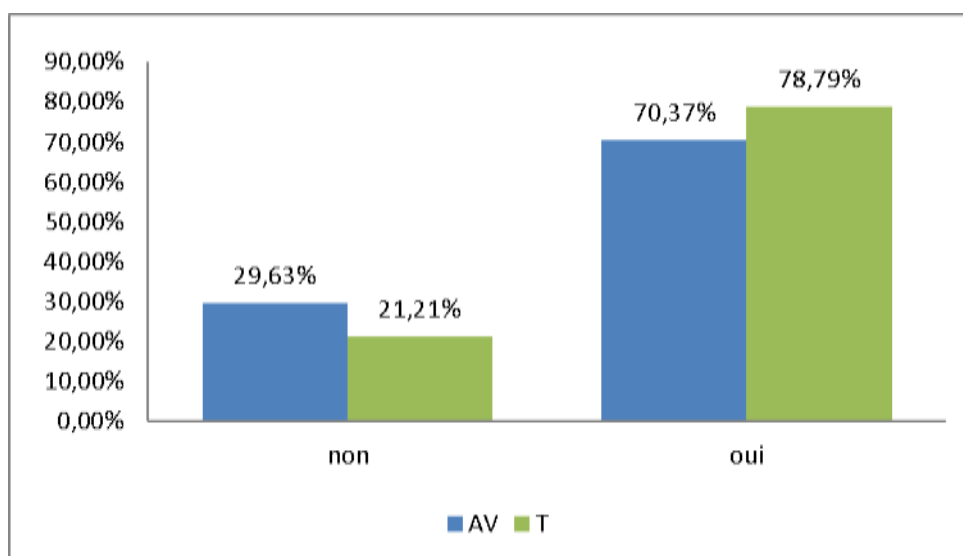


Figure 15 : Prise des suppléments d'acide folique par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins.

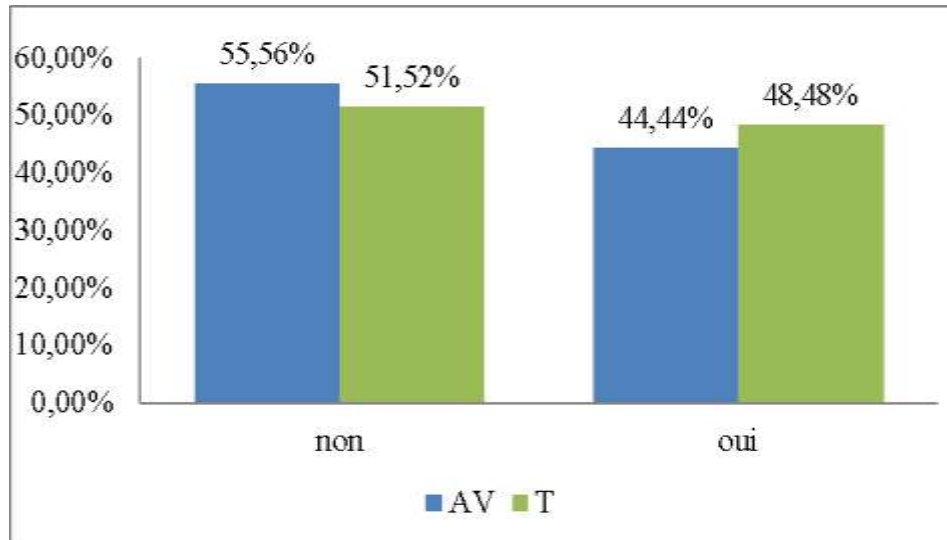


Figure 16 : Prise des suppléments de fer par les femmes ayant fait des avortements spontanés et par les témoins.

Nous observons dans la **figure 14** qu'une fréquence élevée des femmes ayant fait des avortements n'ont pas pris de suppléments multivitaminiques pendant la grossesse (66,67% des femmes à risque vs 21,84% des témoins).

De nombreuses recherches ont établi la relation entre la non supplémentation multi vitaminique et la survenue des avortements (**Saccoet al., 2003**) (**Serapinas et al., 2017**) (**Rahimehet al., 2017**).

En effet, les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments sont massivement accrus pendant la grossesse (**Colombier, 2015**), et l'état nutritionnel de la mère est un déterminant majeur d'une bonne croissance de fœtus (**Sandalinas, 2005**).

Des concentrations basses en sélénium, en magnésium, en zinc ou en iode impliqués dans l'organogenèse et le développement fœtal ont été associées à des risques d'avortements spontanés (**Sandalinas, 2005**) (**Favier et Hininger-Favier, 2005**) (**Unicef, 2008**) (**Benammar et al., 2012**) (**Colombier, 2015**).

De leur part, les vitamines B qui favorisent la multiplication cellulaire de l'embryon en contribuant à l'augmentation de la masse sanguine, au développement normal de la colonne vertébrale et du cerveau, leur carence a été aussi incriminée dans la survenue des avortements (**Dribault, 2014**).

Pour ce qui concerne la supplémentation en fer, nous avons remarqué que presque la moitié des populations, à risque et témoins, n'ont pas pris cet élément pendant leur grossesse (55,56% des mères à risque vs 51,52% des témoins) (**Figure 15**).

Selon les études, la carence en fer s'associe à l'apparition de l'anémie, et peut, ainsi provoquer des fausses couches à répétition (**Favier et Hininger-Favier, 2005**), il est nécessaire donc de prendre des suppléments en fer pendant la grossesse pour favoriser l'augmentation de la masse des globules rouges, le développement placentaire, et la croissance globale de l'embryon (**El Lahiae, 2017**). Les femmes de notre population doivent être sensibilisées d'avantage, de l'importance de la prise et de la supplémentation par cet élément nutritionnel pendant leur période de conception.

Quand à la prise d'acide folique, nos résultats montrent qu'un grand pourcentage des femmes à risque ont été supplémentées par cette vitamine (70,37% des femmes ayant fait des avortements et 78,79% des témoins). Les pourcentages des femmes à risque et des témoins sont proche et aucune différence significative n'a été notée (**Figure 16**).

Ceci peut être dû à la sensibilisation des femmes quand à la supplémentation par cette vitamine et à la prescription par les médecins des suppléments médicamenteux. Procédure impliquant les recommandations de l'OMS concernant l'administration obligatoire d'une supplémentation des femmes en folates débutant un mois avant la conception et se poursuivant jusqu'à trois mois de grossesse.

En revanche, la campagne de sensibilisation doit être poursuivie, et le pourcentage des femmes qui n'ont pas été sujettes de supplémentation ne doit pas être négligé.

III.2.3. Taux des vitamines B9, B12 et homocystéine et risque d'avortements spontanés

Le but de cette partie de l'étude est de savoir s'il ya une association entre la concentration plasmatique/sanguine de la vitamine B9, B12 et de l'homocystéine et le risque de faire un avortement spontané chez les femmes.

Tableau 04 : Taux moyens de folate plasmatique, folate sanguin, vitamine B12 et homocystéine chez les mères avortant et chez les témoins.

	Mères ayant fait un AV	Témoins
Folate plasmatique (ng/ml)	7.70±5.35	4.33±2.94
Folate sanguin (ng/ml)	133.80±111.48	96.33±44.10
Vitamine B12 (pg/ml)	255.70±93.41	191±18.3
Homocystéine (umol/l)	8.10 ±2.07	6.00±1.78

Folate

Les résultats statistiques n'ont pas permis de noter une différence significative des taux moyens des folates plasmatiques et sanguins entre les mères faisant des avortements et les témoins (**Tableau 04**).

D'autres études de la littérature ont trouvé le même résultat, les auteurs affirment la non association entre la carence en folate et les fausses couches spontanées (**Reznikoff-Etiévant et al., 2002**) (**Hoffman et al., 2008**) (**Yamada et al., 2012**) (**Xiaoyuan et al., 2017**).

Néanmoins, d'autres recherches ont établi un lien entre un statut maternel inadéquat en folates et un risque augmenté de fausses couches (**Sutterlin et al., 1997**) (**Nelen et al., 2000**) (**Ahmadi et al., 2017**). Une relation dose-réponse entre les concentrations en folate et le risque de fausses couches a permis de suggérer un effet protecteur des concentrations élevées de folate (**Nelen et al., 2000**).

En effet, les folates sont des cofacteurs importants dans de nombreuses réactions enzymatiques et une diminution de leurs taux ne pourrait être que néfaste. La carence ou l'insuffisance des folates peut provoquer des lésions de l'ADN des ovocytes, une perturbation de la synthèse des nucléotides, des acides aminés et des processus de méthylations, favorisant, ainsi, la survenue des avortements (**Geraldine, 2012**).

Dans le présent travail, la majorité des femmes de l'échantillon étudié ont déclaré qu'elles consommaient des suppléments d'acide folique pendant leurs grossesses, chose qui peut expliquer la relation négative que nous avons remarqué entre les taux des folates et l'étiologie des avortements. De ce fait, nous ne pouvons pas exclure l'existence de cette relation dans notre population.

Vitamine B12

L'évaluation des taux de la vitamine B12, n'a pas permis de constater une diminution du taux moyen chez les femmes à risque. Au contraire, nous signalons que le taux est significativement plus élevé chez les femmes ayant fait des avortements par rapport à celui des femmes témoins (255.70 ± 93.41 pg/ml vs 191 ± 18.3 pg/ml respectivement). Ceci peut, ainsi refléter une perturbation dans le déroulement normal du métabolisme (**Tableau 04**).

Selon les données de la littérature, il existe certains chercheurs qui n'ont pas trouvé de relation entre ce type d'état pathologique et la carence en cette vitamine (**Sütterlin et al., 1997**) (**Ronnenberg et al., 2002**), et d'autres qui l'ont constaté (**Reznikoff-Etiévant et al., 2002**) (**Candito et al., 2003**) (**Sikora et al., 2007**) (**Hübner et al., 2008**).

En effet, la vitamine B12 est impliquée dans le métabolisme de méthionine/homocystéine et sa carence peut être responsable d'une hyperhomocystéinémie et par conséquent d'avortements (**Reznikoff-Etiévant et al., 2002**) (**Zetterbag et al., 2003**) (**Zetterbag, 2004**).

Homocystéine

Les résultats montrent que le niveau moyen de l'homocystéine pour les mères ayant fait des avortements est de 8.10 ± 2.07 umol/l, celui des témoins est de 6.00 ± 1.78 umol/l. Les patientes sujettes d'avortements présentaient un taux plasmatique en homocystéine significativement élevé (**Tableau 04**).

Ce résultat va dans le sens de plusieurs études précédentes, qui ont confirmé l'association entre le taux de l'homocystéine et le risque de survenue de ce problème (**Keun Kim et Doyeun, 2005**) (**Micle et al., 2012**) (**Mascarenhas et al., 2014**) (**Sowganthika, 2016**) (**Morteza et al., 2017**) (**Chaudhry et al., 2019**) (**Azher et al., 2020**).

Dans la reproduction, une concentration élevée d'homocystéine a été associée à un avortement; d'une part, par la toxicité embryonnaire qu'elle produit, et d'autre part par le dégât vasculaire causant un infarctus placentaire et une diminution de l'approvisionnement en sang pour l'embryon. Ce qui explique, ainsi, la survenue des avortements (**Benamaar, 2012**) (**Geraldine, 2012**).

L'augmentation du taux de l'homocystéine peut être due aux déficits des vitamines B dont le taux en dépend, ou à des polymorphismes de gènes jouant un rôle primordial dans son métabolisme. Une association entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR, enzyme clé du métabolisme de l'homocystéine, et une élévation du taux de l'homocystéine est démontrée dans de nombreuses recherches. Elle implique une diminution du pool intracellulaire du THF pouvant entraîner des dommages à l'ADN, suivis de réaction d'excision-réparation, de cassure des brins d'ADN et d'arrêt du cycle cellulaire (**Zetterbag, 2004**).

III.3. Caractéristiques générales, nutritionnelles et taux biochimiques des folates/ Vitamine B12/ Homocystéine des mères ayant des nouveaux nés malformés

Aperçu bibliographique

Les malformations congénitales sont l'ensemble des anomalies morphologiques et fonctionnelles présentes à la naissance. Elles sont due à l'interruption ou à une déviation du développement, affectent soit la configuration externe de l'individu soit la topographie d'un ou de plusieurs de ses organes internes.

Elles sont extrêmement hétérogènes, de sévérité variable, allant de la simple (malformation mineure), sans caractère pathogène, jusqu'aux grandes malformations incompatibles avec la vie (malformations majeures) (**Collège Français des Pathologistes, 2012**).

Chaque année, soit 7 % de bébés naissent avec un trouble congénital grave dans le monde (**OMS, 2010**). Les anomalies du tube neural comptant parmi les plus graves et courantes d'entre elles (**OMS, 2015**). En Algérie, les malformations congénitales sont peu étudiées et certaines d'entre elles ne concernent que quelques malformations (**Zerhouni, 2003**). Selon une étude qui s'est déroulée à Tlemcen une prévalence de 0.07% a été trouvée (**Bourabai et Rahoui, 2013**).

Les causes de malformations peuvent être regroupées en trois, cependant, reste inconnue dans près de la moitié des cas :

Causes intrinsèques d'origine génétique mendélienne (**Lubala, 2011**) ou chromosomique portant sur le nombre des chromosomes (trisomie 21, 13, 18 ou monosomie X) ou sur leur structure (délétion, translocation) (**Zerhouni, 2003**).

Causes extrinsèques (environnementales) dont l'âge de la mère, la parité, les maladies maternelles et les prises médicamenteuses associées, ainsi que les carences vitaminiques, telles que, celle de la vitamine A, de l'acide folique et de la vitamine D (**Kohut et al., 2002**) (**Zerhouni, 2003**) (**Lassegue Epogo, 2015**).

Causes multifactorielles résultant de l'action conjointe des facteurs génétiques et environnementaux.

Les plus graves des malformations congénitales sont mortelles. Aucun traitement ne peut modifier l'évolution clinique, d'autres moins sévères sont viables, mais les sujets atteints ont besoin de soins médicaux et chirurgicaux nécessitant une approche pluridisciplinaire (Milunsky, 1998) (organisation mondiale de la santé, 2010).

En effet, la prévention reste la solution de choix. Par exemple, pour les anomalies de fermeture du tube neural, les gouvernements de plusieurs pays, depuis la dernière décennie, encouragent toutes les femmes planifiant une grossesse de recevoir un supplément d'acide folique débutant un mois avant la conception et se poursuivant jusqu'à trois mois de grossesse (OMS, 2015). La chirurgie fœtale constitue une autre mesure de prévention pour réduire la morbidité et la mortalité attribuables aux anomalies congénitales (Bianchi et al., 2000).

Les exemples d'anomalies congénitales étudiés dans le cadre de ce mémoire sont ceux observés dans le service concerné. Ils ont un impact important sur la santé publique (Annexe 04).

III.3.1. Caractéristiques générales

Notre objectif est de mettre en évidence le lien entre certains facteurs maternels et l'augmentation du risque de survenue des malformations congénitales. Nous avons étudié les caractéristiques générales des mères et nous avons ciblé quelques caractéristiques nutritionnelles pouvant influencer le risque d'étiologie des malformations.

Tableau 05 : Moyenne d'âge et répartition selon les tranches d'âge des mères ayant un nouveau né malformé et des témoins.

	Age (années)		
	Age moyen	Tranche d'âge	
		a (<35)	b (>35)
Femmes ayant des malformés	29±7.28	77.78%	22.22%
Femmes témoins	28.73±5.22	84.85%	15.15%

Tableau 06 : Caractéristiques générales des mères ayant un nouveau né malformé.

Caractéristiques	Mères	
Avortements	22.22%	
Enfants morts	33.33%	
Exposition aux rayonnements	55.55%	
Infection par la toxoplasmose	44.44%	
Pathologies maternelles	Diabète	11.11%
	HTA	11.11%
	Anémie	66.66%
	MCV	11.11%
	Epilepsie	0%
Consommation plantes médicinales	Fenugrec	33.33%
	Romarin	22.22%
	Gingembre	22.22%
	Mélange	22.22%
Antécédents Personnels et/ou Familiaux (ATCD P/F)	44.44%	Lien de parenté (degré)
		Degré 1
		Degré 1
		Degré 1
		Degré 1

III.3.1.1. Age

Dans notre étude, l'âge moyen des mères d'enfants nés malformés était de 29 ± 7.28 ans, proche de celui des témoins qui est de 28.73 ± 5.22 ans. Nous constatons, également, que le pourcentage des mères à risque ayant un âge supérieur à 35 ans est de 22.22%, celui des témoins est de 15.15% (**Tableau 05**). La différence observée entre les mères et les témoins n'est pas significative dans les deux cas.

Dans la littérature, il ya une hétérogénéité des résultats concernant cette association, il ya des études qui vont dans le sens de notre observation, à savoir, il n'ya pas de risque significatif de survenue des malformations chez le nouveau né lié à l'âge de la mère (**Baird et al., 1991**) (**Coulibaly, 1997**) (**Sidibe, 2020**). Cependant, d'autres travaux ont rapporté que l'âge de plus de 35 ans augmente le risque (**Mayanda, 1991**) (**Traoré, 1997**) (**Khoshnood et al., 2009**) (**Mashako et al., 2017**).

III.3.1.2. Antécédents personnels et /ou familiaux

La présence des antécédents familiaux et majoritairement personnels d'avoir des enfants malformés a été observée dans 44.44% de nos cas, suggérant la présence d'une histoire familiale et l'implication de la composante héréditaire ou génétique dans l'augmentation du risque de survenue des malformations congénitales (**Tableau 06**).

Il pourrait être conféré par les gènes paternels et/ou maternels. Une enquête génétique familiale est capitale dans la recherche de facteurs héréditaires et des anomalies touchant les chromosomes (**Sonogo, 2006**) (**Grosfilley et al., 2010**).

Par ailleurs, nous avons observé que 22.22% des mères à risque ont déjà fait des avortements et 33.33% ont eu des enfants morts nés (les antécédents d'avortements et de la mort-naissance (**Tableau 06**).

Nos constatations sont en bon accord avec certains travaux, qui ont rapporté que le pourcentage des avortements spontanés et de l'accouchement des bébés morts nés, dans les grossesses antérieures, est significativement élevé chez les femmes à risque (**Paz et al., 1992**) (**Thom et al., 1992**) (**Shawky et Sadik, 2011**). Ceci renforce l'hypothèse de l'intervention des facteurs génétiques dans l'étiologie des malformations.

III.3.1.3. Pathologies maternelles

La présence de pathologies a été rapportée dans la totalité des cas de notre échantillon de mères à risque, 11.11% des mères étaient diabétiques, 11.11% des femmes hypertendus, 66.66% des mères ayant une anémie, 11.11% ayant des maladies cardiovasculaires et 44.44% des mères étaient infectées par la toxoplasmose (**Tableau 06**).

Nous constatons qu'un grand pourcentage des femmes à risque était anémique, En effet, l'anémie est fréquemment associée à une carence en fer ou en folate (**Tlamçani, 2014**), qui sont à l'origine d'un ralentissement des mitoses et une atteinte des lignées cellulaires sanguines (**Dribault, 2014**). Elle peut provoquer, essentiellement, un risque d'anomalie de fermeture du tube neural (**Colombier, 2015**).

Par ailleurs, **Sabiri et al (2013)** ont trouvé que le diabète maternel ancien est lié de façon significative à la survenue des malformations congénitales. Le risque est corrélé à la sévérité du déséquilibre glycémique et les altérations du contrôle de la glycémie maternelle

périsconceptionnel, le problème des anti- diabétiques est aussi évoqué (**Sabiri et al., 2013**) (**Lassegue Epogo, 2015**).

D'autres études ont rapporté l'association de l'HTA et la survenus des malformations. Cette association était expliquée par l'utilisation maternelle des médicaments antihypertenseurs qui ont un effet sur le développement embryonnaire de certains organes comme le cœur (**Cooper et al., 2006**) (**Caton et al., 2009**).

Les malformations associées à la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose sont aussi présents dans notre étude. La contamination fœtale par la toxoplasmose se fait par un passage transplacentaire du parasite *Toxoplasma gondii*, généralement à la suite d'une infection maternelle aigue (**Lassegue Epogo, 2015**).

La transmission peut également se produire lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée (toxoplasmose de réactivation) (**El Bouhali, 2012**). Les parasites peuvent coloniser le placenta et diffusent dans le sang fœtal (**Ben Amara et al., 2008**). La contamination provoque une atteinte cérébrale du système nerveux central de l'embryon en plein développement (**Magalhaes et al., 2015**). Au niveau neurologique, il est constaté, chez le nouveau né, des convulsions, des troubles végétatifs ou encore des troubles oculaires (**Ben Amara et al., 2008**).

III.3.1.4. Exposition des mères aux rayonnements

Il ressort du **tableau 06**, que 55.55% des mères à risque étaient exposées aux rayonnements, suggérant cette fois ci, l'intervention de la composante environnementale dans l'étiologie des malformations au cours de la gestation.

Aujourd'hui, les radiations sont reconnues comme étant un agent physique à effet dose dépendant. A des doses thérapeutiques, elles provoquent des lésions de l'ADN (cassures de brins, altérations des bases et liaisons anormales...) (**Sonogo, 2006**) (**Djaffar, 2010**).

Elles peuvent causer un syndrome fœtal caractérisé par une microcéphalie et des altérations graves du squelette entraînant la mort fœtale (**Sonogo, 2006**).

III.3.2. Caractéristiques nutritionnelles

III.3.2.1. Utilisation des plantes médicinales

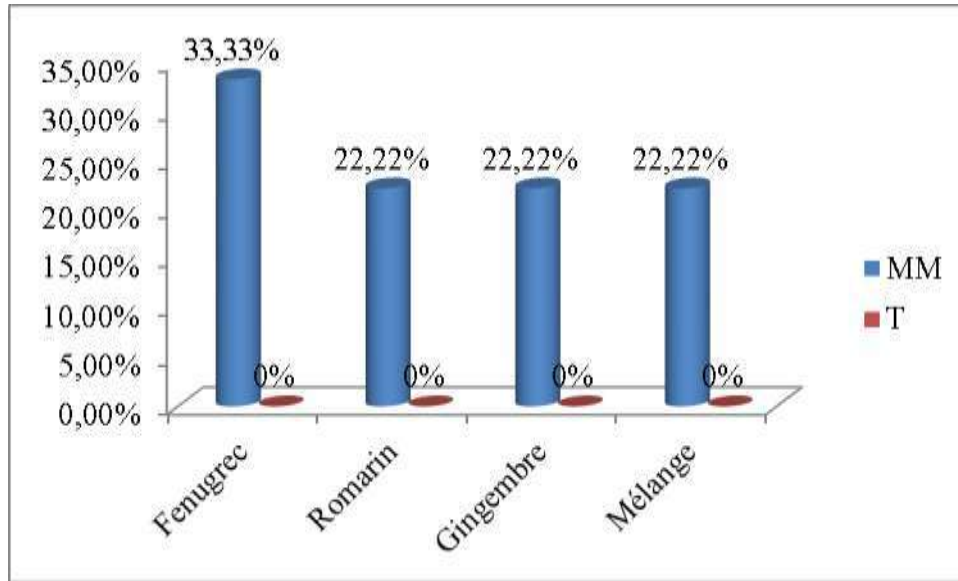


Figure 17 : Utilisation des plantes médicinales par les mères ayant un nouveau né malformé et par les témoins.

Le statut nutritionnel maternel joue un rôle déterminant dans le déroulement de la grossesse et ses issues.

Dans notre cohorte 100% des mères avaient consommé différents types de plantes médicinales au cours de leur grossesse (Fenugrec 33.33%, Romarin 22.22%, gingembre 22.22%, Mélange des éléments 22.22%) (**Figure 17**).

En effet, différentes études ont incriminé la prise des plantes dans la survenue des malformations au cours du développement embryonnaire, dont le principal type est le fenugrec (**Skalli, 2006**). Au Maroc, **Skalli (2006)**, a rapporté la survenue des malformations congénitales de type « hydrocéphalie » et « spina-bifida » après ingestion de fenugrec durant la grossesse. De plus, il a été observé une réduction significative du poids fœtal et placentaire à 20 jours de gestation qui a été lié à son effet toxique embryo-fœtale (**Kassem et al., 2006**).

Par la suite les travaux de **Khalki et ses collaborateurs en (2012)**, ont montré que l'extrait du fenugrec cause un retard de croissance intra-utérin et altère le développement du cerveau à des doses de 500 et 1000mg/kg par jour. Il est responsable de l'apparition de la microcéphalie en raison, probablement, des proliférations anormales des neurones et des cellules gliales avec une altération des performances motrices.

III.3.2.2. Supplémentation d'acide folique

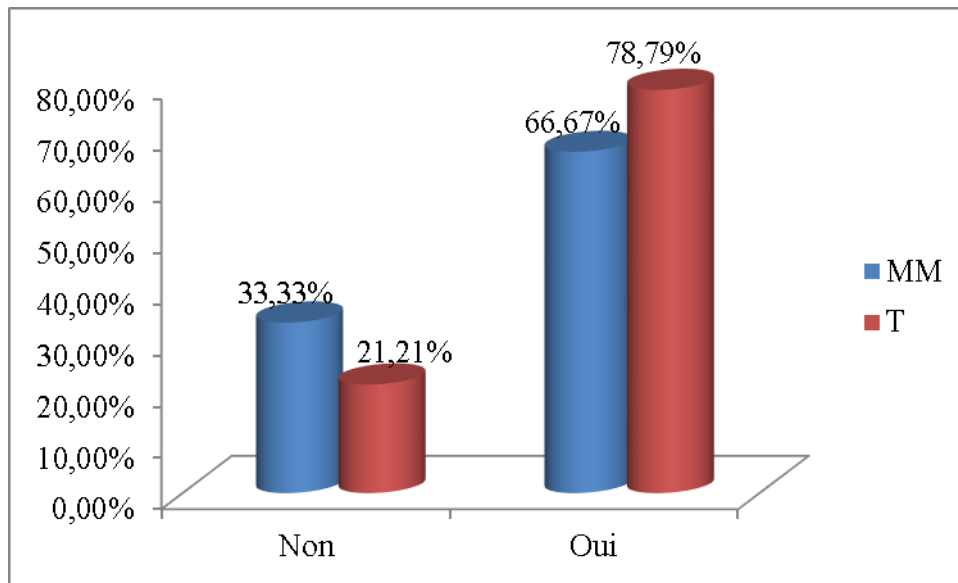


Figure 18 : Prise des suppléments d'acide folique par les mères ayant un nouveau-né malformé et par les témoins.

Nos données montrent que la supplémentation en acide folique a concernée 66.67% des mères à risque et 78.79% des témoins. Le pourcentage des femmes à risque non supplémenté est supérieur à celui des témoins, cependant, la différence reste négligeable et non significative (33.33% vs 21.21%) (**Figure 18**).

Il est recommandé que toutes les femmes en âge de procréer consomment un supplément d'acide folique par jour avant la grossesse et durant le premier trimestre de grossesse (**Baillargeon et al., 2007**). C'est un élément essentiel pour la synthèse des nucléotides et la croissance des tissus maternels et fœtaux (**Azahaf, 2018**). Il réduit le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et d'autres anomalies congénitales, notamment les malformations cardiaques, urinaires, les fentes orofaciales et les anomalies de membres (**Czeizel, 1992**) (**Eurocat, 2004**) (**Baillargeon et al., 2007**) (**Sabiri et al., 2013**) (**Imbard et al., 2013**).

Plusieurs études ont également rapporté des associations entre la supplémentation périconceptionnelle multi vitaminique et la diminution du risque de différentes malformations (**EUROCA, 2004**) (**Goh et al., 2006**).

Comme nous l'avons déjà vu dans ce mémoire, les vitamines d'une manière générales et l'acide folique et la vitamine B12 particulièrement, participent à la production et au

maintien de nouvelles cellules; ils jouent un rôle important pendant les périodes de division et de croissance cellulaires rapides (soit les périodes embryonnaires et fœtales) (Douglas Wilson et al., 2007).

Le déficit favorisera la perturbation du métabolisme neurocérébral et la synthèse des neuromédiateurs. D'autre part, il peut provoquer une hyperhomocystéinémie (HHCY) présente dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon, elle est reconnue comme un facteur de risque pour les malformations (Poirier, 2014) (El Iahiae, 2017).

III.3.3. Taux des vitamines B9, B12 et homocystéine et risque de malformations congénitales chez les nouveaux nés

Le tableau ci-après montre la différence des moyennes des folates, de la vitamine B12 et de l'homocystéine entre les mères et les témoins.

Tableau 07 : Taux moyens de folate plasmatique, folate sanguin, vitamine B12 et homocystéine chez les mères ayant un nouveau né malformé et chez les témoins.

	Mères ayant un bébé malformé	Témoins
Folate plasmatique (ng/ml)	3.50±1.29	4.33±2.94
Folate sang total (ng/ml)	63.75±12.12	96.33±44.10
Vitamine B12 (pg/ml)	302.50±74.74	191±18.3
Homocystéine (umol/l)	10.75±3.77	6.00 ±1.78

➤ Folate

Les moyennes des folates plasmatiques et sanguins chez les mères à risque sont dans les normes physiologiques 3.50±1.29ng/ml et 63.7±12.12ng/ml respectivement. Elles ne diffèrent pas statistiquement de celles des témoins (4.33 ±2.94ng/ml et 96.33±44.10ng/ml), mais restent inférieures (**Tableau 07**).

Nous observons, par ailleurs, que les femmes dans notre échantillon ont des taux des folates proches de la limite inférieure, montrant que le statut folique même s'il est normal, reste faible.

Notre résultat est cohérent avec plusieurs études, les dosages des folates, même si ils demeurent dans l'intervalle des valeurs normales, ils restent faibles et inférieurs à ceux des mères d'enfants normaux (**Kirke et al., 1993**) (**Abbas et al., 2012**).

En effet, un niveau des folates normal ne reflète pas un taux suffisant pour la prévention des malformations. Les chercheurs ont établi une relation dose-réponse continue entre les folates et le risque de la survenue des malformations. Ceci implique qu'il ya une relation inverse, un statut folique faible même normal contribue au risque de la malformation (**Crider et al., 2014**).

Les mères de notre population suivent généralement et malheureusement un régime alimentaire pauvre en légumes et fruits frais, sources majeures des folates. De plus, la cuisson prolongée des aliments les détruisent. S'ajoute à cela notre observation concernant la supplémentation en acide folique, qui nous a permis de voir qu'un pourcentage non négligeable de femmes n'avait pas pris des suppléments (**Figure 18**).

➤ **Vitamine B12**

Nous n'avons pas observé une carence en vitamine B12 chez les mères ayant eu des nouveaux nés malformés dans notre échantillon. Les résultats présentés dans **le tableau 08** indiquent des valeurs moyennes de 302.50 ± 74.74 pg/ml chez les mères à risque, et 191 ± 18.3 pg/ml chez les témoins (**Tableau 07**).

Les résultats de **Thorand et al (1996)**, **Stoll (1999)**, **Wanat (2004)** et **Sutton et al (2011)** vont dans le même sens que les notres.

En effet, la déficience en cette vitamine a été incriminée, selon certaines recherches, dans l'augmentation du risque des déformations observées à la naissance, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (**Verkleij-Hagoort et al., 2006**) (**Molloy et al., 2009**) (**Soutton et al., 2011**) (**Wang et al., 2012**).

Il a été même rapporté que la diminution des apports en vitamine B12, impliquée dans la reméthylation de l'Hcy en méthionine, entraîne une Hcy pouvant être responsable d'anomalies congénitales (**Wanat et al., 2004**).

➤ **Homocystéine**

Nous avons trouvé que la moyenne de l'homocystéine était significativement élevée chez les mères des bébés malformés par rapport à celle des témoins 10.75 ± 3.77 μ mol/L vs

6.00±1.78µmol/L (**Tableau 07**). Nos résultats concordent avec les résultats observés dans la littérature et confirme que l'homocystéine représente un facteur de risque important dans notre population (**Candito et Obberghen, 2001**) (**Abbas et al., 2012**) (**Zhao et al., 2012**) (**Deb et al., 2018**) (**Senousy et al., 2018**).

L'augmentation de l'homocystéine peut refléter une dérégulation de son métabolisme comme elle peut expliquer sa cytotoxicité. Le métabolisme de cet acide aminé qui dépend, des vitamines B9, B12 et B6 jouant un rôle de cofacteurs pour des enzymes impliquées dans son métabolisme et dont la carence conduit à une hyperhomocystéinémie. Par ailleurs l'hyperhomocystéinémie était liée à des déficits héréditaires de la voie de reméthylation, mais aussi de la voie de Trans sulfuration. Un polymorphisme dans l'enzyme MTHFR a été associé fortement au risque d'avoir un enfant avec des malformations congénitales (**Imbard et al., 2013**) (**Zhang et al., 2018**).

III.4. Corrélations folates / vitamine B12 / homocystéine et complications de grossesse

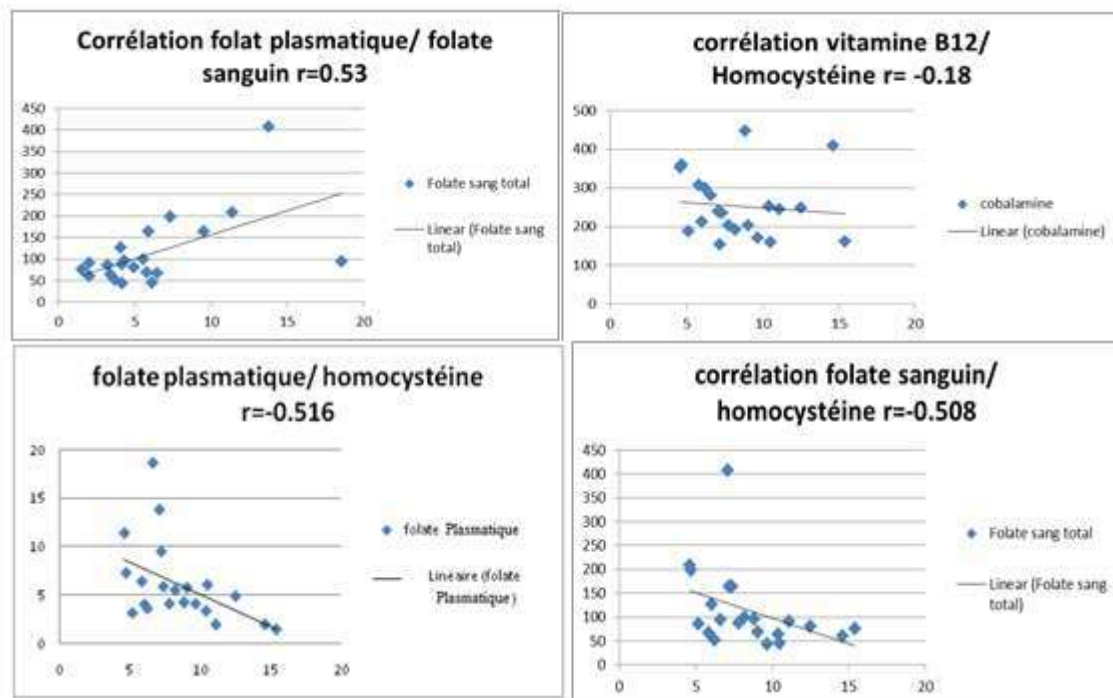


Figure 19 : Corrélations biochimiques entre les métabolites B9, B12 et homocystéine.

Les coefficients de corrélations ont été calculés entre les différents niveaux des métabolites analysés.

Des corrélations positives ont été identifiées d'une part entre le taux plasmatique en folates et le taux dans le sang total pour l'ensemble des mères ($r=0.53$, corrélation significative) (**Figure 19**).

En outre, la concentration de l'Hcy était négativement corrélée, aux apports en folates plasmatiques et sanguins ($r=-0.516$ et $r=-0.508$, corrélation significative), et aussi en vitamine B12 ($r=-0.181$) mais d'une manière non significative (**Figure 19**).

La corrélation inverse entre les taux des folates et les niveaux de l'homocystéine plasmatique observée dans notre étude et dans de nombreuses autres, reflète la relation étroite existante entre le statut en folates et le métabolisme de l'homocystéine. L'apport alimentaire en folates ainsi que l'activité des enzymes dépendantes des folates déterminent le déroulement du métabolisme de l'homocystéine.

Cependant, le folate n'est pas le seul acteur influençant le taux de l'homocystéine.

Diverses études observationnelles ont confirmé l'existence d'une relation inverse entre les apports en vitamines du complexe B et l'homocystéinémie et la carence conduit à une hyperhomocystéinémie. C'est grâce à cette spécificité que l'homocystéine suscite beaucoup d'intérêt dans la prévention des complications pendant la grossesse (**De Bree et al., 2001**) (**Jacques et al., 2001**) (**Hao et al., 2007**) (**Stea et al., 2008**) (**Sachadyn et al., 2008**).

Les taux vitaminiques faibles, même normaux, peuvent affecter le statut en Hcy et conditionnent les besoins nutritionnels relatifs de la population concernée en vitamines du groupe B.

Il est actuellement largement prouvé qu'une diminution du taux de l'homocystéine sous un traitement vitaminique réduit la morbi-mortalité (**Houcher, 2012**)

Conclusion

Conclusion

Le présent travail a consisté en l'étude de la relation entre plusieurs facteurs pouvant influencer le risque de survenue des problèmes au cours de la grossesse chez les femmes d'une population de sud de l'Algérie. Nous avons tenté d'établir les liens entre divers facteurs nutritionnels, cliniques et biochimiques, et les états défavorables qui surviennent pendant la grossesse.

=> L'analyse des caractéristiques générales des populations étudiées, à risque et témoin, nous a permis:

- De constater que l'âge de la mère est impliqué dans la survenue des avortements, avec une prédominance significative des femmes à risque dans les tranches d'âge de 35 ans et plus. Néanmoins, cette association positive n'a pas été observée chez les mères ayant eu des bébés malformés.
- Malgré que plusieurs études ont rapporté une augmentation significative du risque des complications de grossesse chez les femmes obèses, notre résultat n'a pas permis de démontrer cette association.
- Nous avons aussi observé l'implication de la composante héréditaire / génétique dans l'augmentation du risque dans notre population.
- Nous avons rapporté la présence des pathologies maternelles, à savoir le diabète, l'anémie, les maladies cardiovasculaires et infectieuses dans la totalité des cas des mères d'enfants malformés de notre échantillon. Par ailleurs plus de la moitié des mères à risque étaient exposées aux rayonnements, suggérant cette fois ci, l'intervention de la composante environnementale dans l'étiologie des malformations au cours de la gestation.

=> L'analyse des caractéristiques nutritionnelles a permis d'observer :

- Un pourcentage significativement élevé de femmes à risque par rapport aux témoins avait utilisé des plantes médicinales au cours de leur grossesse, particulièrement le fenugrec. Ces plantes sont riches en éléments nutritionnels mais ne sont pas recommandés pour les femmes enceintes et allaitantes, en raison de leurs effets potentiellement toxiques sur le fœtus.

- La consommation des dattes pendant le premier trimestre de la grossesse a été constaté chez 64,00 % des femmes ayant fait des avortements spontanés et chez 36,3 6% des femmes témoins. Une différence statistiquement significative laissant supposer que la consommation inadéquate de cet élément nutritionnel peut être un facteur qui influence le risque. Elle peut provoquer des contractions prématurées, voire une occurrence d'avortements.
- Les résultats de la supplémentation vitaminique en acide folique pour les mères hypertendues et ayant fait des avortements sont encourageants. Cependant, une fréquence élevée de femmes n'a pas pris de suppléments multi vitaminiques pendant la grossesse. En effet, plusieurs recherches tentent, actuellement, de montrer que la supplémentation combinée de l'acide folique avec d'autres vitamines notamment celle du groupe B (B12, B6, B2) peut avoir un effet considérable sur la réduction du risque des problèmes survenant au cours de la grossesse.

=> L'analyse biochimique

- Les résultats statistiques n'ont pas permis de noter une différence significative des taux moyens de folates plasmatique et sanguin entre les mères hypertendues, avortant et les témoins. Cependant, nous ne pouvons pas exclure l'existence de cette relation dans notre population car plusieurs femmes ont été supplémentées par cette vitamine. Nous observons, par ailleurs, que les femmes ayant eu des bébés malformés ont des taux de folates proches de la limite inférieure.
- Il existe une grande hétérogénéité des résultats entre les études concernant l'association de la vitamine B12 et le risque de survenue des résultats défavorables de grossesse. Dans notre étude, le taux est significativement plus élevé chez les femmes à risque par rapport à celui des femmes témoins. Ceci peut, ainsi refléter une perturbation fonctionnelle dans le déroulement normal du métabolisme.
- Nous avons trouvé que la moyenne de l'homocystéine était significativement élevée chez les mères à risqu. Nos résultats concluent que l'homocystéine représente un facteur de risque important pour l'étiologie des avortements et des malformations congénitales. Chez les mères hypertendues, la différence n'est pas significative,

néanmoins, le taux d'Hcy reste supérieur. L'augmentation de l'homocystéine peut refléter une dérégulation de son métabolisme comme elle peut expliquer sa cytotoxicité.

- La corrélation inverse entre les taux des vitamines et les niveaux de l'homocystéine plasmatique observée dans notre étude reflète la relation étroite existante entre le statut vitaminique et le métabolisme de l'homocystéine. Il est actuellement largement prouvé qu'une diminution du taux de l'homocystéine sous un traitement vitaminique réduit la morbi-mortalité.
- Nous notons que ces dosages biochimiques ont été réalisés sur un nombre d'échantillon limité car nous n'avons pris en considération que les résultats des femmes qui ont bénéficié des dosages des trois métabolites. Nos résultats restent préliminaires, d'autres travaux sur un échantillon plus grand sont nécessaires pour les confirmer.

La sensibilisation des femmes quand à la supplémentation par cette vitamine et à la prescription par les médecins des suppléments médicamenteux. Procédure impliquant les recommandations de l'OMS concernant l'administration obligatoire d'une supplémentation des femmes en folates débutant un mois avant la conception et se poursuivant jusqu'à trois mois de grossesse.

=> la campagne de sensibilisation doit être poursuivie, et le pourcentage des femmes qui n'ont pas été sujettes de supplémentation ne doit pas être négligé.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

Abaerea A, Huchonc C, Deffieuxe X, Beucherf G, Gallote V, Nedellece S, Vialardgh F, Carcopinoij X, Quibelc T, Subtil D, Barasinskia C, Gallota D, Vendittellia F, Laurichesse-Delmas H, Lémerya D (2014). Épidémiologie des pertes de grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 43 : 764-775.

Abbas A, Abadi N, Naimi D, Sifi K, Benlatreche C (2012). Recherche de la mutation C677 T du gène codant pour le méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) dans les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) à Constantine. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 27 : 122-127.

Abderrahim N, Abdelkader AA, Benameur A (2018). HTA et grossesse. Doctorat en médecine. Université Abou Beker Belkaid-Telemcen.

Akrad N (2014). Micro nutrition aspects théorique set pratiques. Doctorat En Pharmacie. Université Mohammed V –Souissi–.

Al-Baker AA, Hamed OM, Al-Sultan RG, Abbas LY (2020). Association study between MTHFR and MTRR genes mutation in women with missed abortion in Mosul city. *Eurasian journal of BioSciences.* 14: 1929-1932.

AL-Kuran O, AL-Mehaisen L, Bawadi H, Beitawi S, Amarin Z (2011). The effect of late pregnancy consumption of date fruit on labour and delivery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 31(1): 29–31.

Almendárez LE, Marchena López C, Murillo Urbina E (2015). Factores deriesgoasociados a syndrome hipertensivogestacional. *Hospital Primario Carlos Centeno. Siuna, Región Autónoma del Atlántico Norte.* Enero Junio 2013. Thèse de doctorat. Université de Nacional Autónoma De Nicaragua, Managua.

Al-shahib W, Marshall RJ (2003). The fruit of the date palm: its possible use as thebest food for the future? *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 54(4): 247-259.

Amrouche S, Ait Radi N (2017). La mort foetale in utéro. Doctorat en médecine. Université Abderrahmane Mira Bejaia.

Aroques M (2018). Prise en charge de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte. En vue d'obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Aix Marseille.

Asare, Lestowell (2017). Homocysteine sérique, vitamine B12 et folate chez les femmes ghanéennes souffrant de troubles hypertensifs de la grossesse. Diplôme de maîtrise en philosophie du département de médecine moléculaire. Ecole des sciences médicales.

Atae Allah R (2019). Homocysténurie classique par déficit en cystathionine béta-synthase à propos de deux cas familiaux et revue de la littérature. Docteur en médecine. Université Mohammed V de Rabat.

Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M, Aubard V, Diallo D, Teissier MP (2000). Hyperhomocystéinémie et grossesse : une association dangereuse. J Gynecol obstet Biol Reprod. 29 : 363-372.

Azahaf Y (2018). Prise en charge de la femme enceinte à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier.

Bah AO, Diallo MH, Diallo AAS., Keita N, Diallo MS (2000). Hypertension artérielle et grossesse aspects épidémiologiques et facteurs de risques. Médecine d'Afrique Noire. 4 : 47 (10).

Baillargeon LB, Nadeau V, Boucher N, Proulx E (2007). Profil de consommation d'acide folique et de substances actives pendant la grossesse. Pharmactuel. 40 (2) : 73-81.

Baird P A, Sadovnick A D, Yee I M (1991). Maternal age and birth defects: a population study. The Lancet. 337 : 527-530.

Bannerjee RV, Matthews RG (1990). Cobalamin-dependent methionine synthase. FASEB

Barbara B, Hogg, Tsunenbu T, Kelley E, Johnston BS, Mary BS, Dubard, Robert L, Goldenberg (2000). Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. AM J Obstet Gynecol. 183 : 805-9.

Ben Amara Y, Chebabha N, Rabia LS (2008). Etude bibliographique de la toxoplasmose congénitale. Diplôme des études supérieures en Biologie. Université Mohamed Boudiaf – Msila.

Benammar A, Sermondade N, Faure C, Dupont C, Cedrin-Durnerin I, Sifer C, Herberg S, Levy R (2012). Nutrition et fausses couches spontanées : une revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 40 : 162-169.

Bendrell B (2014). Hypertension artérielle chez la femme enceinte Conseils à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges.

Berkane N, Fiori O, Uzan S (2006). Bilan à réaliser devant des fausses couches à répétition du premier trimestre. Extrait des mises à jour en Gynécologie et obstétrique.

Beucher G, Carcopino X, Capmas P, Costedoat-Chalumeau N, Deffieux X, Delabaere A, Gallot V, Huchon C, Iraola E, Lavoue V, Legendre G, Lejeune-Lemery D, Leveque J, Saada V, Nedellec S, Nizard J, Subtil D, Quibel T, Vialard F (2014). Pertes de grossesse. Recommandation pour la pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*.

Bhatia N, Hemanshu B (2017). Hyperhomocysteinemia in Recurrent pregnancy loss. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 6(7):2919-2922.

Bianchi DW, Crombleholme TM, Dalton ME, Malone FD (2000). Myelomeningocele. Dans: *Fetology. Diagnosis and Management of the fetal patient*. Toronto: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 159-71.

Billote M (2019). Etude du neuro développement des enfants porteurs de cardiopathies congénitales. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Lille.

Biodart L (2016). Prise en charge et prévention du Spina bifida. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille 2. *Biologie spécialisée*. 1: 40-47.

Blacher J, Czernichow S, Horellou MH, Conard J, David P, Chadeaux-Vekemans B, Ankri A, Galan P, Herberg S, Ducimetiere P (2005). Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B, et risque cardiovasculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 98: 145-52.

Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, Mercedes de Onis, Ezzati M, McGregor SG, Katz J, Martorell R, Uauy R, and the Maternal and Child Nutrition

Study Group (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Maternal and Child Nutrition* 1. 382: 427–51.

Boukaïci F (2018). Risque de la phytothérapie chez la femme enceinte : Monographie des plantes médicinales marocaines à risque. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Université Mohamed –Rabat.

Bourabai Z, Rahoui H (2013). Etude de la morbidité et de la mortalité au niveau du service de pédiatrie du C.H.U, Dr. Tidjani Damarji, Tlemcen. Doctorat en sciences médicales. Université Abou Beker Belkaid Tlemcen.

Bourgou Z (2014). Hypertension artérielle du sujet jeune. Epidémiologie et prise en charge initiale en médecine générale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université Paris Diderot - Paris 7.

Candito M, Magnaldo S, Bayle J, Dor JF, Gille Y, Bongain A, Obberghen EV (2003). Clinical B12 Deficiency in One Case of Recurrent Spontaneous Pregnancy Loss. *Clin Chem Lab Med*. 41(8):1026–1027.

Candito M, Obberghen EV (2001). Vitamine B12, homocystéine et anomalies du tube neural. *Ann Biol Clin (Paris)*. 59 (1):111-2.

Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D, Hubert Journal, Oury JF, Roux FO, Saura R, Vernhet I, Gaucherand P, Muller FO, Guidicelli B, Heckenroth B, Poulain P, Blayau M, Francannet C, Roszyk L, Brustic C, Staccini P, Gérard P, Fillion-Emery N, Gu2ant-Rodriguez RM, Obberghen EV, Gu2ant JL (2008). Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: A multicenter case–control study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146: 1128–1133.

Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, McNutt LA, Romitti PA, Mitchell AA, Olney RS, Correa A (2009). Antihypertensive medication uses during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension*. 54(1): 63-70.

Chabi W (2009). Relations genes-environnement des déterminants du métabolisme des monocarbones et associations avec la pathologie en Afrique de l'Ouest. Docteur de l'université Henri Poincaré, Nancy-1.

Chadefaux-Vekemans B, Coude M, Muller F, Oury J, Cali A, Kamoun P (2002). Methylenetetrahydrofolatereductase polymorphisms in the etiology of Down syndrome. *Pediatr Res.* 51: 766-7.

Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharman S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K (2013). Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. 21: 8(5).

Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Thomas J, Pao VY, Nguyen TK, Levy HL, Greene C, Freehauf C, Chou JY (2000). Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: novel mutations and clinical variations. *Am J Hum Genet.* 66: 347-55.

Chaudhry SH, Taljaard M, Farlane AJ, Gaudet LM, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW (2019). The role of maternal homocysteine concentration in placenta-mediated complications: findings from the Ottawa and Kingston birth cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 10: 19 - 75.

Chauvet E, Youssef M, Boukharic R, El Guindib W, Carlesb G (2009). Pseudo-HELLP syndrome par carence en vitamine. B12 : à propos de sept cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 38 : 226-230.

Chen M (2009). Influence des donneurs de méthyle et du métabolisme de l'homocystéine dans la physiopathologie des MICI: études de population et modèle expérimental chez le raton Carence.

Cheng Z, Yang X, Wang H (2009). Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. *Curr.Hypertens Rev.* Vol 5, 158-165 p.

Choi SM, Yoo SD, Lee BM (2004). Toxicological Characteristics of Endocrine-Disrupting Chemicals: Developmental Toxicity, Carcinogenicity, and Mutagenicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B.* 7:1–23.

Christine Bassila (2016). L'interactome de la méthionine synthase. Docteur de l'université de lorraine.

Chukwuma CI, Matsabisa MG, Auwal Ibrahim M, Erukainure OL, Chabalala MH, Shahidul Islam MD (2019). Medicinal plants with concomitant anti-diabetic and anti-

hypertensive effects as potential sources of dual acting therapies against diabetes and hypertension: A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 235: 329-360.

Collège Français des Pathologistes (2012). Pathologie du développement : malformations congénitales. 17.

Colombier A, Duflo-Leroy A, Basuyau J.P, Lavoine A (2002). Évaluation analytique du dosage de la vitamine B12 et des folates sur Immulite 2000. *Immuno-analyse &*

Colombier M (2015). Vitamines et grossesse : intérêt de la supplémentation ciblée en vitamine D et vitamine B9. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Limoges.

Combo I (2011). Etude épidémiologique des interruptions volontaires de la grossesse vues dans les CSBII publics de Mahajanga I. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine générale. Université de Mahajanga.

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA (2006). Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 354(23): 2443-51.

Coulibaly MD (2012). Aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques des paralysies faciales au CHU Gabriel Toure. Pour obtenir le grade de docteur en médecine. Université de Bamako.

Crider KS, Devine O, Hao L, Dowling NF, Li S, Molloy AM, Li Z, Zhu J, Berry RJ (2014). Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model. *BMJ*. 349 : 12.

Cudennec T, Faucher N (2002). L'hypertension artérielle chez le sujet âgé. Hôpital Sainte Péline, Paris. 4. Mersch AH (2014). L'hypertension artérielle gravidique L'information donnée durant la grossesse Comment la transmettre et développer les compétences des patientes. Université de Lorraine.

Czeizel AE, Dudas I (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube Defects by periconceptional vitamin supplementation. *The new England journal of medicine*. 327(86): 1832-1835.

Dafolo Kone I (2015). Evaluation de la prise en charge des avortements du premier trimestre au CHU et au CS REF de Kati. Docteur en Médecine. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako.

Daoudi D, Khattabi A, Harrag M, Meski FZ, Tazi MA (2017). Situation épidémiologique des anomalies de fermeture du tube neural entre 2012 et 2015 dans la Province de Kénitra, Maroc. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique.* 65 : 91–104.

De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D (2001). Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. *Am J Clin Nutr.* 73: 1027-33.

Deau E (2010). Place de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans la prise en charge de la femme enceinte à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Nantes.

Deb R, Arora J, Samtani R, Garg G, Saksena D, Sharma N, Kumar Kalla A, Saraswathy KN (2018). Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India. *Wiley Birth Defects Research.* 1-5.

Denguezli W, Faleh R, Hajjaji A, Saidniz Z, Letaief M, Haddad A, Laajili H, Sakouhi M (2007). Maternal nutrition as a determinant of fetal weight : role of trace elements and vitamins. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction.* 5 :473-478.

Denolle T (2016). Méthodes de mesure de la pression artérielle pendant la grossesse. *La presse médicale.* 5 : 3079.

Deruelle P, Girard JM, Coutty N, Subtil D (2010). Prévention de la pré-éclampsie. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation.* 3 1-e35.

Deruelle P, Vambergue A (2019). Obésité et grossesse. Ouvrage *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*, Elsevier.

Diancoumba M (2008). Avortements spontanés : prise de charge aux centres de santé de référence des communes V et VI du district de Bamako. Docteur en Médecine. Université de Bamako.

Djaffar S (2010). Les malformations congénitales vues au complexe Mer-Enfant du CHU de Mahajanga de juillet 2007 – décembre 2009. Docteur en médecine. Université de Mahajanga.

Djossinou DA (2019). Alimentation et nutrition des femmes avant et pendant la grossesse au Sud-Benin : Qualité et facteurs d'influence. Thèse doctorat en science des Aliments / Nutrition. Université de Montpellier.

Douglas Wilson R, Désilets V, Wyatt P, Langlois S, Allen V, Gagnon A, Blight C, Johnson JA, Audibert F, Brock J, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur BM (2007). Supplémentation préconceptionnelle en vitamines / acide folique 2007 : Utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. J Obstet Gynaecol Can. 29(12): 1014–1026.

Doumbia FT (2010). L'hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique du centre de santé de référence de la commune VI. Docteur en Médecine. Université de Bamako.

Dowell LR (2000). Vitamins in animal and human nutrition. 2nd edition, Iowa State University Press, Ames, IA.

Dulitzki M, Soriano D, Schiff E, Chetrit A, Mashiach S, Seidman SD (1998). Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarean delivery. Obstetrics & Gynecology. 92(6) :935-939.

El Bouhali L (2012). Toxoplasmose et grossesse. Docteur en Pharmacie. Université de Lorraine.

El Falaki S (2003). Toxémie gravidique à l'hôpital HASSAN II de la wilaya d'Agadir (à propos de 307 cas). Thèse de médecine de Rabat.

El Hadjouj FZ (2014). Les vitamines chez l'enfant : carences et excès. Doctorat en médecine. Université Mohammed V – Souissi.

El Iahie I (2017). Habitudes nutritionnelles en cours de grossesse : quelles risques sur l'enfant et le futur adulte ? Docteur en médecine. Université Mohammed V Rabat.

El –Kadi M, Sherif A, Ahmed S (2019). The Role of Homocysteine, Folic Acid, and Vitamin B12 in Primary Unexplained First Trimester Recurrent Pregnancy Loss. *Life Science Journal*. 9(1s): 174-178.

EL Mabchour A (2010). Homocystéinémie, apports en vitamines B et facteurs de risque cardiometabolique Au Bénin, Afrique. En vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Nutrition. Université de Montréal.

European Surveillance of Congenital Anomalies EUROCAT (2004). A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>.

Favier M, Hininger-favier I (2005). Zinc et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 33 :253–258.

Fomba DN (2006). Hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique du centre de santé de référence de la Commune Iudu District de Bamako. Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat). Université de Bamako.

Forges T, Pellanda H, Diligent C, Monnier P, Guéanta JL (2008). Les folates : quel impact sur la fertilité ? *Gynecologie Obstetrique et Fertilité*, 36(9): 930–939.

Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC (2005). Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *Jama American Medical Association*. 293(3):320-329.

Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, Daribay Z (2018). Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chemico-Biological Interactions*. 293: 70-76.

Ganesan T, Khadra MH, Wallis J, Neal DE (2002). Vitamin B12 malabsorption following bladder reconstruction or diversion with bowel segments. *ANZ J Surg* 72: 479-482.

Geraldine L (2012). Les carences en vitamines B dans le couple : Impact sur la survenue de fausses-couches. Université de Strasbourg.

Gillery P (1999). Métabolisme de l'homocystéine. *Le courrier de l'arcol*. 3 : 2 -59.

Goh I, Bollano E, Einarson TR, Koren G (2006). Prenatal Multivitamin Supplementation and Rates of Congenital Anomalies: A Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 28(8):680–689.

Goungounga JA (2012). Avortement : aspect épidémiologique et facteurs associés à l'utilisation de la contraception post abortum dans deux centres de prestation de la ville de Ouagadougou. Docteur en médecine. Université de Ouagadougou.

Gourchala F (2015). Caractérisation physicochimique, phytochimique et biochimique de cinq variétés de dattes d'Algérie, *Phoenix dactylifera L.* (Degletnoor, Ghars, H'mira, Tamesrit et Tinissine). Effets de leur ingestion sur certains paramètres biologiques (Glycémie, profil lipidique, index glycémique et pression artérielle). Thèse en vue de l'obtention d'un Doctorat en biochimie. Université Badji Mokhtar – Annaba.

Grosfilley S, Dunand A, Roulet G (2010). Prévention et suivi des maladies congénitales. Université de Genève, Médecine.

Guillot L (2017). Maux bénins de la grossesse : Conseils en phytothérapie à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Claude Bernard - Lyon 1.

Hambaba L, Abdessemed S, Yahia M, Laroui S, Rouabah F (2008). Relation entre hyperhomocystéinémie et polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population algérienne saine. *Annales de biologie.* 66(6) : 637-41.

Hao L, Ma J, Zhu J, Stampfer MJ, Tian Y, Willett WC, Li Z (2007). High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B12, and vitamin B6 status. *J Nutr.* 137: 407-13.

Harchane H, El Addas H, Amsaguine S, El Amrani N, Radallah D (2012). Effets de l'extrait aqueux des graines du fenugrec (*Trigonella foenum graecum*) sur l'amélioration du profil lipidique et la prise de poids chez le rat. *Phytothérapie.* 10 : 357–362.

Hèdirè Y (2011). Malformations congénitales reconnaissables à la naissance chez les nouveau-nés dans le département de pédiatre du centre hospitalier universitaire Sourou Sanou. Doctorat d'Etat en Médecine. Université de Ouagadougou.

Herbert V, Das K (1993). Folic acid and vitamin B12. In *Modern Nutrition in Health and Disease.* 8th Edition. 402-425.

Hernandez – Bridier M (2016). Obésité de l'adulte: Pratiques et attentes des médecins généralistes dans le dépistage et la prise en charge en Picardie en 2015. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Picardie Jules Vernes.

Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchel AA (2002). Risk of Gestational Hypertension in Relation to Folic Acid Supplementation during Pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. 156(9): 806–812.

Herrmann W, Isber S, Obeid R, Herrmann M, Jouma M (2005). Concentrations of homocysteine, related metabolites and asymmetric dimethylarginine in preeclamptic women with poor nutritional status. *ClinChem Lab Med*. 43(10):1139–1146.

Hininger-Favier, Herberg S (2005). Besoins, apports et disponibilité du fer Iron deficiency in France : prevalence and prevention. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 189(8) : 1623-1633.

Hoffman ML, Scoccia B, Kurczynski TW, Shulman LP, Gao W (2008). Abnormal folate metabolism as a risk factor for first-trimester spontaneous abortion. *J Reprod Med*. 53(3) : 207-12.

Hofmeyer GJ, Atallah AN, Duleyl L (2006). Calcium supplementation during pregnancy for relieving hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database syst Rev*, 3 : CDOO 1059.

Hop S (1995). Hypertension et grossesse en obstétrique pour le praticien MASSON 3eme édition, Paris.

Houcher Z (2012). Facteurs nutritionnels, homocystéine et polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population algérienne. Pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences. Université Ferhat Abbas Sétif.

Hubner U, Alwan A, Jouma M, Tabbaa M, Schorr H, Herrmann W (2008). Low serum vitamin B12 is associated with recurrent pregnancy loss in Syrian women. *ClinChem Lab Med*. 46(9):1265–1269.

Imbard A, Benoist JF, Blom HJ (2013). Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.10: 4352-4389. J.4: 1450– 1459.

Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J (2001). Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*. 73: 613-21.

Jahroni BN, Hussein Z (2008). Pregnancy Outcome at Maternal Age 40 and Older. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 47 (3). 318-321.

Jeunemaitre X (2016). Génétique de l'hypertension artérielle. *Annales d'Endocrinologie*. 77 : 239-240.

Juilland N, Pasche P (2012). Reconstruction du pavillon de l'oreille en cas de microtie. *Revue Médicale Suisse*. 8 : 1866-70.

Kaboré A, Nagalo K, Compaoré K, Bélemviré A, Bama A, Diarra Y (2020). Les malformations congénitales : Etude descriptive hospitalière à Ouagadougou (Bourkina Faso). *The journal of medicine and health sciences*. 21(3) : 2309-6535.

Kapadia CR (1995). Vitamin B12 in health and disease: part I--inherited disorders of function, absorption, and transport. *The Gastroenterologist* 3 : 329-344.

Kartout L (2012). Les hypertensions artérielles gravidiques : Etude rétrospective au service de gynécologie obstétrique Bdu CHU Mohammed VI de Marrakech. Docteur en Médecine. UNIVERSITE CADI AYYAD.

Kassem A, Al-Aghbari A, AL-Habori M, Al-Mamary M (2006). Evaluation of the potential antifertility effect of fenugreek seeds in male and female rabbits. *Contraception*. 73: 301 – 306.

Kaymaz C, Ahmet Demir, Bige, Cagliyan E, Cimrin D, Demir N (2011). Analysis of perinatal outcome by combination of first trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery Doppler velocimetry. *PRENATAL DIAGNOSIS*. 31: 1246–1250.

Ketta N(2008). Prise en charge des avortements spontanés au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako à Propos de 156 cas Thèse de Médecine, Bamako.

Keun Kim N, Choi YK, Kang M, Choi DH, HeeCha S, Myung Ok An, Lee S, Jeung M, Jae Ko J, Doyeun O (2006). Influence of combined methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and thymidylate synthase enhancer region (TSER) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with recurrent spontaneous abortion. *Thrombosis Research*.117, 653 — 658.

Khadem N, Sharaphy A, Latifnejad R, Hammod N, Ibrahimzadeh S (2007). Comparing the Efficacy of Dates and Oxytocin in the Management of Postpartum Hemorrhage. *Shiraz E-Medical Journal*. 8(2): 64-71.

Khalki L, Bennis M, Sokar Z, Ba-M'hamed S (2012). The developmental neurobehavioral effects of fenugreek seeds on prenatally exposed mice. *Journal of Ethno pharmacology* .139: 672-677.

Khoshnooda B, Bouvier-Colle MH, Leridonc H, Blondela B (2009). Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *La Revue Sage-Femme*. 8, 145-160

Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM (1993). Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Quarterly Journal of Medicine*. 86: 703-708.

Kohut R, Rusen ID (2002). Les anomalies congénitales au Canada. Institut national de santé publique du Québec Cento de documentation Montréal.

Kordi M, Aghaei Meybodi F, Tara F, Fakari FR, Nemati M, Shakeri M (2017). Effect of Dates in Late Pregnancy on the Duration of Labor in Nulliparous Women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 22(5): 383–387.

Kumar KSD, Govindaiah V, Naushad SE, Devi RR, Jyothy A (2003). Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 23(1): 55-58.

Lahlou S, Galindo CAB, Cardoso JHL, Fonteles MC, Duarte GP (2002). Cardiovascular Effects of the Essential Oil of *Alpinia zerumbet* Leaves and its Main Constituent, Terpinen-4-ol, in Rats: Role of the Autonomic Nervous System. *Planta Med*. 68: 1097-1102.

Lahlou S, Interaminense LFL, Cardoso JHL, Duarte GP (2004). Antihypertensive effects of the essential oil of *Alpinia zerumbet* and its main constituent, terpinen-4-ol, in DOCA-salt hypertensive conscious rats. *Blackwell Publishing Fundamental & Clinical Pharmacology*. 17: 323–330.

Lashen H, Fear K, Sturdee DW (2004). Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Human Reproduction*. 19(7): 1644-1646.

Lassegue Epogo RK (2015). Facteurs de risques des malformations congénitales à la maternité Souissi de Rabat, à propos de 109 cas. Doctorat en médecine. Université Mohammed V-RABAT.

Le Grusse J, Watier B (1993). Les vitamines. Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques. Centre d'étude et d'information sur les vitamines, Produits Roche. Neuilly-sur-Seine, France.

Le Guyader M, Garçon L (2019). Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Revue Francophone Des Laboratoires*. 10 : 64 - 514.

Lejeune V (2005). Les fausses couches spontanées précoces répétées. Extrait des mises à jour en Gynécologie et obstétrique.

Lenoble C, Guibert J, Lefebvre G, Dommergues M (2008). Influence du poids sur les taux de succès de fécondation in vitro Effect of women's weight on the success rate of in vitro fertilization. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 36: 940–944.

Levene CI, Murray JC (1997). The aetiological role of maternal vitamin-B6 deficiency in the development of atherosclerosis. *Lancet*. 1: 628-630.

Lubala TC (2011). Etude des malformations congénitales cliniquement visibles à la naissance à Lubumbashi. Thèse en vue de l'obtention du grade de Spécialiste en Médecine, Option Pédiatrie. Université de Lubumbashi.

Macedo MJ (1995). Malformations du Rocher et syndrome de Klippel-Feil. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Limoges.

Magalhaes M, Mourvillier B, Neuville M, Soubirou JF, Voiriot G, Smonig R, Radjou A, Bouadma L, M. Wolff M, Timsit JF, Sonnevill R (2015). Toxoplasmose cérébrale. Réanimation. 24:337-343.

Mahalle N, Kulkarni MV, Garg MK, Naik SS (2013). Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease. Journal of cardiology. 61(4) : 289-294.

Maru L, Verma M, Jinsiwale N (2016). Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension-a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. The journal of obstetrics and gynecology of India. 66(1) : 167-171.

Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG (2014). Revisiting the Role of First Trimester Homocysteine as an Index of Maternal and Fetal Outcome. Journal of Pregnancy. 06.

Mashako RM, Nsibu NC, Nkinamubanzi M, Bitwe MR, Kajibwami E, Masamba L, Hitimana H, Kizungu M, Mashako MNL (2017). Les malformations congénitales à l'Est de la République démocratique du Congo: Défis et perspectives. International Journal of Innovation and Scientific Research. 33(2) : 256-261

Maskaoui I (2013). Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimiques au cours de la grossesse normale. Doctorat en pharmacie université Mohammed V Suissi.

Massingon D (2010). Fausses couches spontanées et morts fœtales in utero liées à des anomalies de l'hémostase. Revue Francophone des Laboratoires. 421 : 51-57.

Mayanda H F, Bobossi G, Malonga H (1991). Malformations congénitales observées dans le service de néonatalogie du CHU de Brazzaville. Médecine d'Afrique Noire. 38 :505-509.

Mayeur S (2011). Retard de croissance intra-utérin et vulnérabilité au syndrome métabolique : recherche de marqueurs placentaires dans un modèle de dénutrition maternelle prénatale et chez l'Homme. Docteur en médecine. Université de Lille 2 droit et santé.

Mboudou ET, Foumane P, Belley Priso E, Dohbit J, Minkande JZ, Nkengafac WM, Doh AS (2009). Hypertension au cours de la grossesse : Aspects cliniques et épidémiologiques

à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaounde, Cameroun. *Clin Mother Child Health*. 6(2): 1087-1093.

McDowell LR (2000). Vitamins in animal and human nutrition. 2nd edition, Iowa State University Press, Ames, IA.

Micle O, Muresan M, Antal L, Bodog F, Bodog A (2012). The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *Journal of medicine and life*. 5(1): 68–73.

Mignini, Luciano E, Latthe, Pallavi M. MRCOG, Villar, Jose MD, Kilby, Mark D, MRCOG, Carroli, Guillermo MD, Khan, Khalid S (2005). Mapping the Theories of Preeclampsia: The Role of Homocysteine. *Obstetrics, Gynecology*. 105 : 411-425.

Milunsky A (1998). Maternal serum screening for neural tube and other defects, *Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment*, Baltimore: Johns Hopkins University Press. 635-701.

Mimoun K (2017). Effets de la carence en vitamine B12 au niveau cérébral chez le modèle murin invalidé pour le gène CD320: approche comportementale et mécanismes moléculaires de l'apprentissage hippocampo-dépendant. Docteur de l'université de Lorraine.

Molloy AM, Kirke PN, Troendle JM, Burke H, Sutton M, Lawrence C, Brody LC, Scott JM, Mills JL (2009). Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Official journal of the American Academy of Pediatrics*. 123 (3) : 917-923.

Mudekereza Musimwa A, Wakamb Kanten G, Nkashama Mutoke G, Numbe Okito k, Pongombo Shongo MY, Numbi Luboya O (2015). Variation de l'albuminémie au cours de la malnutrition protéino-énergétique dans une zone urbano-rurale congolaise. *The Pan African Medical Journal - ISSN 8 : 20-299*.

Nadège DL (2017). Etudes de plantes médicinales du Maghreb : Usages Traditionnels et Etudes Phytochimiques. Pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier.

Nasiri M, Arsanjani Shirazi A, Sadeghi O, Bagheri Bidakhavidi M (2017). The relationship between homocysteine levels and spontaneous abortion in Iranian women with migraine. *Iranian journal of public health.* 64(8): 1149-1151.

Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK (2000). Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *ObstetGynecol.* 95(4):519 -24.

Nicolas JP, Gueant JL (1994). Absorption, distribution and excretion of vitamin B12. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 30: 270-276, 281.

Oliel Msihid M (2017). Vitamine B12 et douleurs orofaciales : influence et intérêt thérapeutique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur. Université paris diderot - PARIS 7.

OMS (2010). Malformations congénitales. 63e Assemblée mondiale de la santé : A63/10; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-fr.pdf

OMS (2010). Soixante Troisième Assemblée Mondiale de la Santé. Genève. A63/10. <https://www.google.com>.

OMS Organisation Mondiale de la Santé (2013). Centre des médias. Obésité et surpoids.

Orch H, Douira A, Zidane L (2015). Etude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées sans le traitement du diabète, et des maladies cardiaques dans la région d'Izraène (Nord du Maroc). *Journal of Applied Biosciences.* 86 : 7940-7956.

Organisation Mondiale de la Santé (2012). Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans les populations.5.

Organisation mondiale de la Santé (2015). Surveillance des anomalies congénitales : un manuel pour les administrateurs de programme.

Oterino A, Toriello M, Valle N, Castillo J, Alonso-Arranz A, Bravo Y, Ruiz-Alegria C, Quintela E, Pascual J (2010). The Relationship Between Homocysteine and Genes of Folate-Related Enzymes in Migraine Patients. *Journal compilation American Headache Society.*50:99-108.

Paz JE, Otano L, GADOW EC, CASTILLA EE (1992). Previous miscarriage and stillbirth as risk factors for other unfavourable outcomes in the next pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 99(10) : 808-12.

Perthus I, Amar E, De Vigan C, Doray B, Francannet C (2008). État des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008. *BEH Thématique.* 8:246-8.

Peyrin-Biroulet L., Barraud H., Ancel D, Laurent FP, Bigard MA, JL Gueant, Bronowicki JP (2004). Métabolisme des folates et cancérogenèse colorectale. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 28(6-7): 582-592.

Picard V (2009). Les excès en homocystéine et les carences en vitamines B: intérêt d'une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en officine. Docteur en pharmacie. Université Henri Poincaré-Nancy 1.

Poirier Y (2014). Acide folique et grossesse : Des recommandations appliquées, des malformations évitées. Enquête au CHU d'Angers chez des femmes en suites de couches. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université Angers.

Public Health Agency of Canada (2013). Congenital anomalies in Canada : A Perinatal Health Surveillance Report. Ottawa.

Quere I, Paul V, Rouillac C, Janbon C, London J, Demaille J, Kamoun P, Dufier JL, Abitbol M, Chasse JF (1999). Spatial and temporal expression of the cystathionine beta-synthase gene during early human development. *Biochem Biophys Res Commun* ,254 : 127-137.

R.M. Mashako RM, Nsibu NC, Nkinamubanzi M, Bitwe MR, Kajibwami E, Masamba L, Hitimana H, Kizungu M, Mashako MNL (2017). Les malformations congénitales à l'Est de la République démocratique du Congo : Déficiences et perspectives. *International Journal of Innovation and Scientific Research.* 33(2) : 256-261.

Rahimeh A, Ziaei S, Parsay S (2017). Association between Nutritional Status with Spontaneous Abortion. *Journal of Int J Fertil Steril.* 10(4): 337-342.

Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR (1997). Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 90: 168-171.

Ravaoarisoa L, Rakotonirina J, Andriamiandrisoa D, Humblet P, Rakotomanga M (2018). Habitude alimentaire des mères pendant la grossesse et l'allaitement, région Amoron'i Mania Madagascar: étude qualitative. *Pan African Medical Journal.* 8 : 29-194.

Rayane R (2014). Pratique médicale dans la prise en charge de l'hypertension artérielle comme facteur de risque rénal en pratique médicale générale, et en prévention primaire, chez l'enfant en milieu scolaire et la femme enceinte dans la région d'Annaba (Algérie). *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 855 :5.

Ree Kim Y, Kang SH, Hong SH (2020). Effects of methionine synthase and methionine synthase reductase polymorphisms on hypertension susceptibility. *Genes Genom.* 42 : 477–483.

Remacha AF, Souto JC, PinAana JL, Sarda MP, Queralto JM, Fabregas JM, Xavier Garcia-Moll, Fernández C, Rodriguez A, Cuesta J (2011). Vitamin B12 deficiency, hyperhomocystéinémie and thrombosis: a case and control study. *Int J Hematol* 93 : 458-464.

Reznikoff-Etiévant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez (2002). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 104 :156-159.

Rizk Francine, Salameh Pascale, Hamadé Aline (2014). Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors. *Universal Journal of Public Health.* 2(2) : 58-63.

Robert A.J.M. van Dijk, Jan A. Rauwerda, Mieke Steyn, Jos W.R. Twisk, and Coen D.A (2001). Stehouwer Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 21:2072–2079.

Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL (2005). Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated by Obesity. *Obstetrics & Gynecology.* 106(6): 1357-1364.

Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G (2003). Homocysteine and Essential Hypertension. *Le journal of clinical pharmacology.* 43(12) : 1299-2003..

Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken LW, Willett WC, Selhub J, Xu X (2002). Preconception Folate and Vitamin B6 Status and Clinical Spontaneous Abortion in Chinese Women. *The American College of Obstetricians and Gynecologists.* 100(1): 107-113.

Ronnenberg AG, Venners SA, Xiping X, Chen Ch, Wang L, Guang W, Huang A, Wang X (2007). Preconception B-Vitamin and Homocysteine Status, Conception, and Early Pregnancy Loss. *Am J Epidemiol.* 166:304–312.

Rumbold AR, Wther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS (2006). Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*, 354: 1796-1806.

Russell-Jones GJ, Alpers DH (1999). Vitamin B12 transporters. *Pharm Biotechnol* 12: 493-520.

Sabiri N, Kabiri M, Razine R, Kharbach A, Berrada R, Barkat A (2013). Facteurs de risque des malformations congénitales : étude prospective à la maternité Souissi de Rabat au Maroc. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 6:1031.

Sacoo LM, Caulfield L, Zavaleta N (2003). Dietary pattern and usual nutrient intakes of Peruvian women during pregnancy. *European Journal of Clinical Nutrition.* 57(11):1492-7.

Saidi A, Ali Belhadj O (2016). Enquête sur les plantes anti hypertensives de la région de Telemcen. Diplôme du docteur en Pharmacie. Université Abou Beker Belkaid.

Samuel TM, Duggan C, Thomas T, Bosch R, Rajendran R, Virtanen SM, Srinivasan K, Kurpad AV (2013). Vitamin B 12 Intake and Status in Early Pregnancy among Urban South Indian Women. *Ann Nutr Metab.* 2:113–122.

Sandalinas F (2005). Les micronutriments chez la femme enceinte : un allié de poids ? Situation et stratégies de lutte contre les carences dans les pays en développement. IUP Ingénierie de la Santé. UHP - Nancy 1 – Faculté de Médecine.

Sanogo A (2006). Etude des malformations congénitales dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré à propos de 98 cas. Thèse de médecine. Université de Bamako.

Sawardekar KP (2005). Profile of major congenital malformations at Nizwa Hospital, Oman: 10-year review. *J. Paediatr. Child Health.* 41 : 323–330.

Seetharam B and Li N (2000). Transcobalamin II and its cell surface receptor. *Vitam Horm* 59: 337-366.

Semmler A, Moskau S, Grigull A, Farmand S, Klockgether T, Smulders Y, Blom H, Zur B, Stoffel-Wagner B, Linnebank M (2010). Plasma folate levels are associated with the lipoprotein profile: a retrospective database analysis. *Nutrition Journal*.9(31).

Sennaoui K, Ouda FZ, Hashas Z, Kaouan S, Guermich Amel (2015). Fausses-couches spontanée. Université Aboubark Belkaid Tlemcen.

Senousy SM, Farag MK, Gouda AS, El Noury MA, DabbousOA, Gaber KR (2018). Association between biomarkers of vitamin B12 status and the risk of neural tube defects. *The journal of Obstetrics and Gynaecology Research*.1-7.

Serapinas D, Boreikaite E, Bartkeviciute A, Bandzeviciene R, Silkunas M, Bartkeviciene D (2017). The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. Department of Obstetrics and Gynaecology. Mykolas Romeris University, Vilnius, Lithuania.

Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Guio E, Beltran M, Paez MC, Ortiz R, Saldarriaga W, Diaz LA, Monterrosa A, Miranda J, Mesa CM, Sanin JE, Monsalve G, Dudbridge F, Hingorani AD, Casas JP (2018). Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PLoS ONE*. 13(12).

Sharma D (2015). Nouvelles approches thérapeutiques de la pathologie pulmonaire par les suppléments alimentaires en période périnatale. Chef de Clinique Assistant Hospitalo-Universitaire. Université du droit et de la Santé Lille II. Bec-de-lièvre, becs-de-lièvres. Dans **Dictionnaire Larousse** en ligne. Récupéré le 2 mai 2018 de : http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bec-de-lièvre_becs-de-lièvre/8560.

Shawky RM, Sadik DI (2011). Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*.12(1): 69-78.

Sidibe A (2020). Contribution à l'étude des malformations congénitales au CSREF de la commune IV du district de Bamako. Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat). Université de Bamako.

Sikora J, Magnucki J, Zietek J, Kobielska L, PartYka R, Kokocinska D, Bialas A (2007). Homocysteine, folic acid and vitamin B12 concentration in patients with recurrent miscarriages. *Neuro endocrinologie letters*. 28(04) : 507-512.

Skalli S (2006). Malformations associées à la prise de fenugrec au cours de la grossesse. *Bulletin d'informations de pharmacovigilance*. 3(11).

Skeete J, DiPette DJ (2017). Relationship between homocysteine and hypertension: New data add to the debate. *wileyonlinelibrary.com/journal/jch*. 1-2.

Smulders YM, Stehouwer CDA (2005). Folate metabolism and cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 5(2): 87-97.

Le Grusse J, Watier B (1993). Les vitamines. Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques. Centre d'étude et d'information sur les vitamines, Produits Roche. Neuilly-sur-Seine, France.

Dribault H (2014). Les vitamines : Intérêt d'une supplémentation à visée préventive ou curative chez l'Homme. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Poitiers.

Sowganthika (2016). Evaluation of homocysteine and folic acid levels in pregnancy loss.

Sperte M (2016). Vitamines et oligoéléments : Manifestations buccales des déficits et implications thérapeutiques en chirurgie dentaire. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université Toulouse III – Paul Sabatier.

Stanisławska-Sachadyn A, Woodside JV, Brown KS, Young IS, Murray L, McNulty H et al., (2008). Evidence for sex differences in the determinants of homocysteine concentration. *Mol Genet Metab*. 93(4): 355-62.

Stea TH, Johansson M, Jägerstad M, Frølich W (2007). Retention of folates in cooked, stored and reheated peas, broccoli and potatoes for use in modern large scale service systems. *Food Chem*. 101(3) : 1095–1107.

Stoll C, Béatrice D, Yves A, Koehl C (1999). Maternal trace elements, vitamin B12, vitamin A, folic acid, and fetal malformations. *Reproductive Toxicology*. 13: 53–57.

Sun F, Qian W, Zhang C, Fan JX, Huang HF (2017). Correlation of Maternal Serum Homocysteine in the First Trimester with the Development of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Med SciMonit.*23: 5396-5401.

Sutterlin M, Bussen S, Ruppert D, Steck T (1997). Serum levels of folate and cobalamin in women with recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction.* 12(10): 2292–2296.

Sutton M, Mills JL, Molloy AM, Troendle JF, Brody LC, Conley M, Mc Donnell R, Scott JM, Kirke PN (2012). Maternal vitamin levels in pregnancies affected by congenital malformations other than neural tube defects. *Birth Defects Research.*91:610—615.

Tchente Nguéfack CT, Aurore ND, Charlotte B, Esther B, Eugene BP (2015). Prenatal Diagnosis of Congenital Malformations in Douala General Hospital. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 05(15):839-848.

Temtamy SA, Abdel Meguid N, Mazen I, Ismail SR, Kassem SR, Bassiouni R (1998). A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *La revue de santé de la méditerranée orientale.* 4(2) : 252-259.

Thom DH, Nelson LM, Vaughan TL (1992). Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 166(1): 111-116.

Thorand B, Pietrzik K, Prinz-Langenohl R, Hages M, Holzgreve W (1996). Maternal and fetal serum and red blood cell folate and vitamin B12 concentrations in pregnancies affected by neural tube defects. *Geburtshilfe Neonatol.*200(5):176-80.

Tlamçani I (2014). Anémies megaloblastiques : Aspects épidémiologiques cliniques biologiques. Expérience du laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fes. Diplôme de spécialité en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.

Tran TC (2016). Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère. Thèse de Doctorat. Université Versailles Saint Quentin en Yvelines, Paris.

Traoré M, Touré A, Keita M M, Traoré S (1997). Etude cytogénétique chez 13 enfants présentant une poly malformation à Bamako. *Médecine d'Afrique Noire.*44, 51.

Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH (1993). Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem.* 39: 1764-79.

UNICEF (2008). La malnutrition cette mangeuse d'enfants. 28 Pages.
www.defensedenenepasagir.fr.

Vehier CM, Amar J, Boivin JM, Denolle T, Fauvel JP, Bureau GP, Tsatsaris V, Blacher J (2016). Hypertension artérielle et grossesse.Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. La presse Medicale . 3108: 1-18.

Verkleij-Hagoort AC, Verlinde M, Ursem NTC, Lindemans J, Helbing WA, Ottenkamp, Siebel FMH, Gittenberger-de Groot AC, Jonge R, Bartelings MM, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2006). Maternal hyperhomocysteinaemia is a risk factor for congenital heart disease. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 113:1412–1418.

Vinatier D, Dufour P, Bérard J (1997). Avortements spontanés à répétition. Vingt et Unièmes Journées Nationales, Paris.

Vogel T, Kaltenbach G, Geny B, Andrès E (2013). Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine, et fonctions cognitives. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie.13 : 225-231.

Wanat S, Brazier M, Boitte F, Lemay C (2004). Étude des concentrations sériques en vitamines B9 et B12 dans une population de femmes ayant porté un fœtus atteint de malformation du tube neural. Immuno-analyse & Biologie spécialisée. 20 :28–31 .

Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT (2012). Low maternal vitamin B12 is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 25(4): 389–394.

Xiaoyuan X, Ying Z, Li X, Junhong L, Yanqiang L, Yan X (2017). Relation ship of folate metabolism related enzymes MTHFR and MTRR gene polymorphisms with unexplained recurrent spontaneous abortion. Int J ClinExpPathol. 10(3):3746-3752.

Xudong M, Xubin X, Rong X, Qing G, Yue H, Shuijun L, Hongfu W, Cong L, Xin D, Rishu N, Zhiwen L, Yi Q (2016). Folic Acid and Vitamins D and B12 Correlate With Homocysteine in Chinese Patients With Type-2 Diabetes Mellitus, Hypertension, or Cardiovascular Disease. Journal Medecine. 95(6): 1-8.

Yamada T, Morikawa M, Yamada T, Kishi R, Sengoku K, Endo T, Saito T, Cho K, Minakami H (2012). First-trimester serum folate levels and subsequent risk of abortion and preterm birth among Japanese women with singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 287:9–14.

Yamanishi M, Vlasie M, Banerjee R (2005). Adenosyltransferase: an enzyme and an escort for coenzyme B12? *Trends in biochemical sciences* 30 : 304-308.

Zafindrasoa DRR, Randriatsarafara FM, Razafimanantsoa F, Rabetokotany FR, Rakotovoao LA (2016). Hémogramme chez les hypertendus vus au laboratoire du CHU-HJRB d'Antananarivo en 2013. *Pan African Medical Journal.* 7 : 23:49.

Zerhouni C (2003). Méthodologie de mise en place de registres des malformations congénitales à Tlemcen. Thèse pour l'obtention du doctorat en sciences médicales. Université Aboubekr Belkaid Tlemcen.

Zetterberg H (2004). Methylenetetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: biological and clinical implications. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2:7.

Zetterberg H, Zafiropoulos A, Spandidos DA, Rymo L, Blennow K (2003). Gene-gene interaction between fetal MTHFR 677C>T and transcobalamin 776C>G polymorphisms in human spontaneous abortion. *Human Reproduction.* 18(9): 1948-1950.

Zhang Y, He X, Xiong X, Chuan, Zhong L, Chen G, Yu D (2018). The association between maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and birth defects and adverse pregnancy outcomes. *Wiley Prenatal Diagnosis.* 39:3–9.

Zhen IL (2016). Association du statut en vitamine B12 et Folate avec les manifestations du syndrome métabolique liées à l'obésité morbide. *Alimentation et Nutrition.* Docteur de l'université de Lorraine.

Zittoun J (1992). Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 7(2) : 9-15.

Zouak A (2017). Les facteurs de mauvais contrôle de l'HTA à propos de 516 cas. Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.

Annexes

Annexes

Annexe 01 : Questionnaires

N° :

La date :

Fiche de renseignements de la patiente

Nom et prénom :	
Adresse /Tél	
Origine ethnique	
Age	
Poids	
Taille	
Niveau d'éducation :	
Nombre des enfants :	
Nombre de grossesse :	

Grossesse en cours :

Intervalle avec la dernière grossesse		
Stade de grossesse :	Hypertension gravidique	Pré éclampsie
Antécédents familiaux des HTA		
La tension artérielle		
Accouchement	Normal	Césarienne

Avortement :

Nombre d'avortements :	Cause		
A quelle semaine l'avortement à lieu	Actuelle	SA	Mois
Antécédents familiaux des avortements :			

Maladies :

Maladies	Oui	Non	Si oui				Prise de médicaments /type
			Avant la grossesse	1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Anémie							
Maladies infectieuses							
Diabète							
Malformation utérine							
Maladies thyroïdiennes							
Thrombose veineuse							
HTA chronique							

Analyses systématiques :

Période Analyses	Avant la grossesse	Pendant la grossesse			Après l'accouchement
		1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Albuminurie					
Glycémie					
Créatinine					
Protéinurie					
Urée					
Hcy					
Vitamine B9					
Vitamine B12					

Habitudes alimentaires :

	Oui	Non	Si oui			
			Avant la grossesse	1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Dattes						
Thé						
Café						
Plantes médicinales (types) :						

Suppléments vitaminiques :

Période	Oui	Non	Si oui				Dose de la prise
			Avant la grossesse	1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Vitamine							
Multivitaminés							
fer							
B 9(acide folique)							
B12							

N° :

La date :

Questionnaire pour une recherche scientifique sur les facteurs de risque biochimiques et la survenue des malformations congénitales dans la région d'Ouargla

Informations sur le nouveau né :

Nom et prénom	
la date de naissance	
Sexe	
Poids/taille	
Groupage sanguin	
Type de malformation	
Malformation associée	

Informations sur la mère :

Nom et prénom			
Age			
Age de mariage			
Groupage sanguin			
Origine			
Adresse/tél			
Situation familiale	Mariée	divorcée	veuve

Antécédents personnels + parité / gestité :

	avortements	Morts	Anormales/malformé	normales
Nombre				
Cause				

Antécédents familiaux :

Non	Oui (type de malformation)	Lien de parenté

Maladies chroniques :

Non	Oui/type de la maladie	Avant la grossesse	Pendant la grossesse	Médicaments fois/ jour
	Diabète			
	Anémie			
	H.T.A			
	m-cardiovasculaire			
	épilepsie			
	Autre type			

Facteurs de risques :

Période	Avant la grossesse	Pendant la grossesse			Dose ou quantité / jour
		1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
consommation de					
Thé					
Café					
Datte					
Fenugrec الحلبة					
Romarin لزيز					
Armoise الشيح					
Gingembre زنجبيل					
Autres					

Autres facteurs :

Période	Avant la grossesse	Pendant la grossesse		
		1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Exposition à				
Rayons : (radios)				
Pesticides				

Consommation de la pilule	Non	Oui	
		Avant la grossesse	Durée de la prise

Période	Avant la grossesse		Pendant la grossesse		
			1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Problèmes et stress					
Problèmes familiaux	Avec le mari				
	Avec la famille				
	Avec les enfants				
Stress	Mort/détails				
	Accident / détails				
	Peur / détails				
	Dépression / détails				
	Charges / détails				

Suppléments vitaminiques :

Période Vitamines	Avant la grossesse	Pendant la grossesse			Dose de la prise
		1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Multi vitamines Oui/ non					
Acide folique (B9) (ZANTIRA) oui/non					

Analyses systématiques :

Période Analyses	Avant la grossesse	Pendant la grossesse			Après l'accouchement
		1 ^{ère} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
FNS					
GLYCIMIE					
CRP					
RUB					
TOXO					
BW					
HIV					
PROTEINE DE 24H					

Annexe 02 : Données bibliographiques sur l'hypertension artérielle gravidique

❖ Incidence

Il existe une grande disparité dans les différentes régions du monde. La fréquence l'HTA au cours de la grossesse est voisine dans la plupart des pays occidentaux, et une grande disparité entre les fréquences dans les pays africains, aussi dans les pays arabes montrées dans le tableau ci-dessous (Hop, 1995) (Bah, 2000) (Doumbia, 2010) (Kartout, 2012) (Rayane, 2014) (Denolle, 2016) (Vehier et al., 2016).

Tableau : Répartition de la fréquence de l'HTA chez la femme enceinte selon les pays.

	Pays	Fréquence
Occidentaux	France	9.3%
	Royaume-Uni	10.8%
	Etats Unis	6 à 10%
	Chine	9.4%
Africains		
Africains	Guinée Conakry	8.9% à 9.66%
	Niger	3% (Dakar) - 2.8% (Libreville)
	Cameron	8.2%
	Mali	16%
Arabes		
Arabes	Algérie	16% à 24.7% (Annaba)
	Maroc	1.3% (Marrakech)

❖ Mortalité

L'HTA chez la femme enceinte est une pathologie fréquente. Elle touche 6% des grossesses, et peut évoluer rapidement, notamment en fin de grossesse, est une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles, fœtales et néonatales dans le monde (Aroques, 2018). Dans une étude récente de population, la mortalité maternelle a été de 12,0/100 000 pour les femmes ayant eu une hypertension en comparaison à 2,8/100 000 si la PA était normale (Vehier et al., 2016).

❖ Facteurs de risque

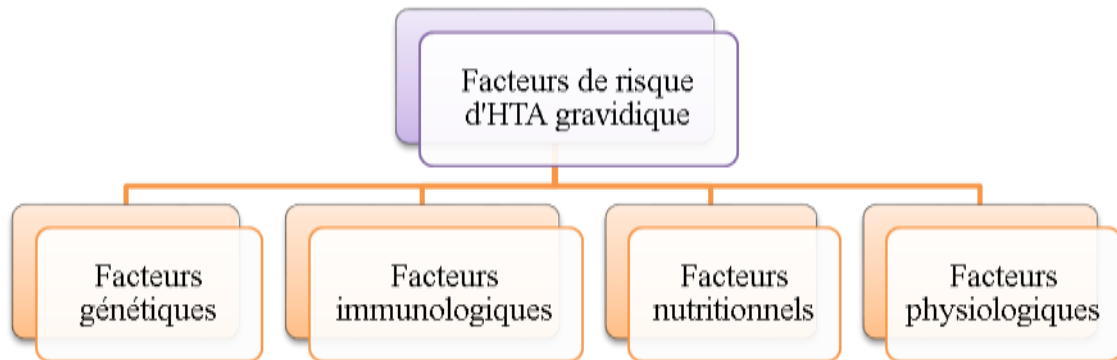
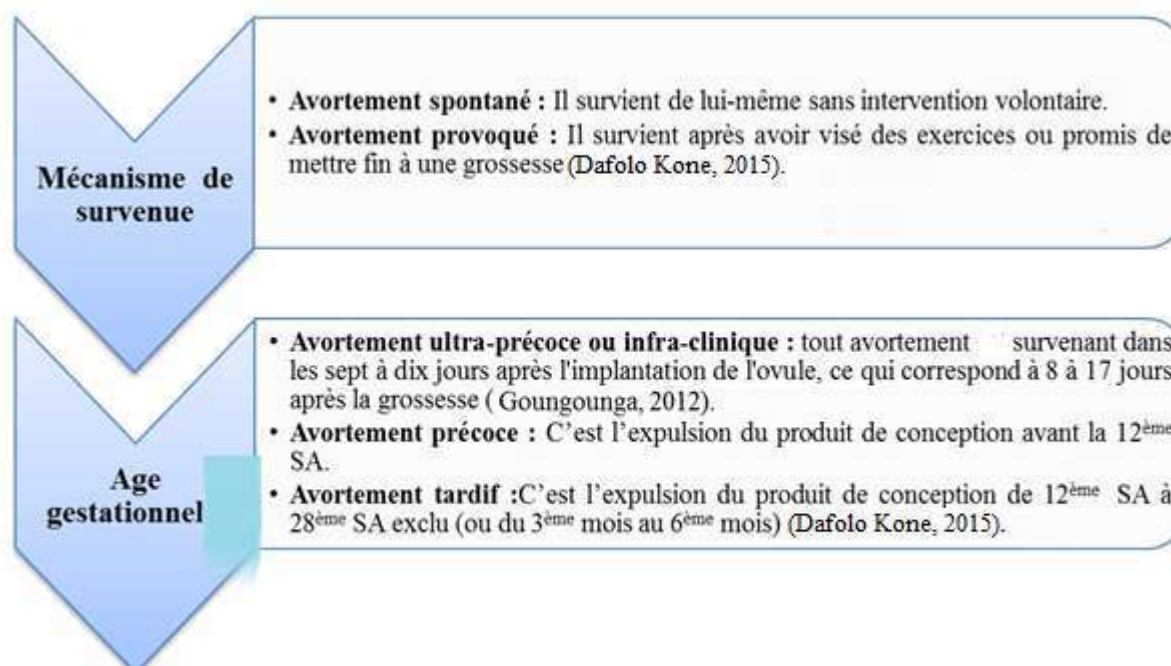


Schéma : Facteurs de risque d'HTA gravidique (Bendrell, 2014) (Almendárez et al., 2015) (Tran, 2016) (Aroques, 2018).

Annexe 03 : Données bibliographiques sur les avortements spontanés

❖ Types d'avortements



❖ Incidence

L'OMS estime que les complications de l'avortement sont à l'origine de 14% de la mortalité maternelle dans le monde avec 70000 décès chaque année, dont 99% dans les pays en voie de développement (Dafolokone, 2015).

En Algérie, les interruptions de grossesse sont relativement courantes (une grossesse sur dix se terminerait par une fausse couche). Les avortements spontanés ont présenté de 10 à 20% des fausses couches selon une étude faite entre 2014-2015 à Tlemcen (Sennaoui et al., 2014).

❖ Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été associés à la survenue des avortements spontanés selon les recherches (Viantier, 1997) (Issouf, 2011) (Abaere, 2014) (Amrouche et Ait Radi, 2017).

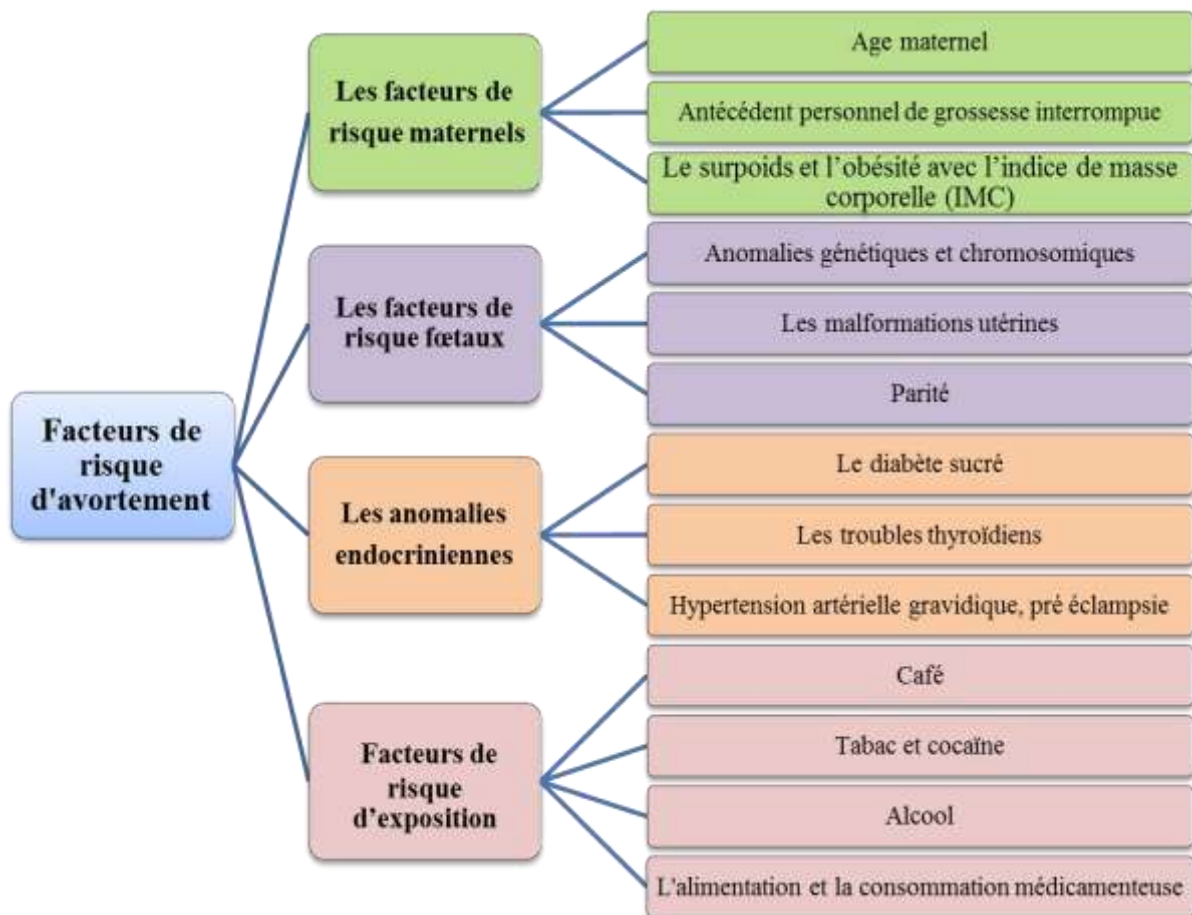


Schéma : Facteurs de risque des avortements spontanés.

Annexe 04 : Données bibliographiques sur les malformations congénitales**❖ Types des malformations congénitales****✓ Malformations du système nerveux central**

La forme la plus communément observée est appelée « spina bifida », elle correspond à l'absence de fusion des arcs postérieurs vertébraux provoquant le plus souvent une protrusion de la moelle. Elle peut être accompagnée d'une hydrocéphalie (**Boidart, 2016**), ces dernières qui sont aussi considérés comme des anomalies congénitales.



Figure : Malformations du système nerveux.

✓ Malformations du système respiratoire

Dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), conséquence d'une altération ou un arrêt du développement pulmonaire, qui est définie par une oxygène-dépendance du nouveau-né prématuré pendant au moins 28 jours après la naissance (**Sharma, 2015**).



Figure : Malformation de système respiratoire.

✓ Malformations cardiaques

La cardiopathie congénitale (CC) est une déformation cardiaque et des gros vaisseaux, elle arrive pendant la vie fœtale (Billot, 2019).

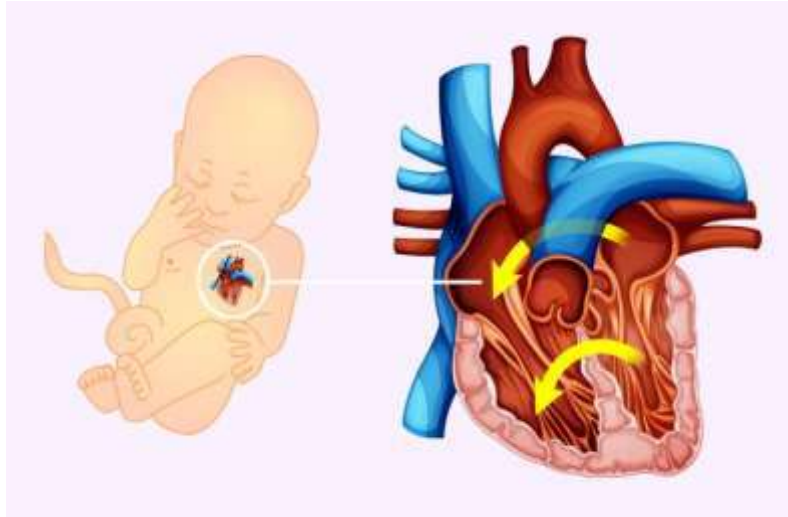


Figure : Malformation cardiaque.

✓ Malformations de la paroi abdominale et du tube digestif

Telle, l'omphalocèle qui est une embryopathie caractérisée par l'extériorisation des viscères abdominaux contenus dans un sac constitué de péritoine et d'amnios mais non recouvert de peau.



Figure : Malformation de la paroi abdominale et du tube digestif.

✓ **Malformations des organes génitaux**

Telle que la Hypospadias qui se caractérise par un déplacement du méat urétral en direction ventrale et proximale à partir de la pointe du pénis.



Figure : Malformation des organes génitaux.

✓ **Malformations de la face**

Paralysie faciale

La paralysie faciale est définie comme une incapacité partielle ou totale au travail moteur du nerf facial qui est responsable de l'asymétrie du visage (**Coulibaly, 2012**).

Fente labiale (bec de lièvre)

Elle consiste en une fente de la lèvre supérieure, et éventuellement du palais, dans le prolongement d'une narine (**Dictionnaire Larousse**).

Cou court (syndrome de Klippel-Feil (KFA))

Correspondant à un rétrécissement important du cou, et l'extrémité de la tête peut apparaître reposant directement sur la poitrine, Elle est aussi nommée la maladie de l'homme sans cou (**Macedo, 1995**).

Malformation des oreilles

La microtie (malformation du pavillon d'oreilles) est une déformation relativement rare qui se caractérise par une hypoplasie (**Juilland et Pasche, 2012**); est une aplasie

complète ou partielle, combinée ou bilatérale par le pavillon, avec ou sans dommage au conduit auditif (Lassegue Epogo, 2015).

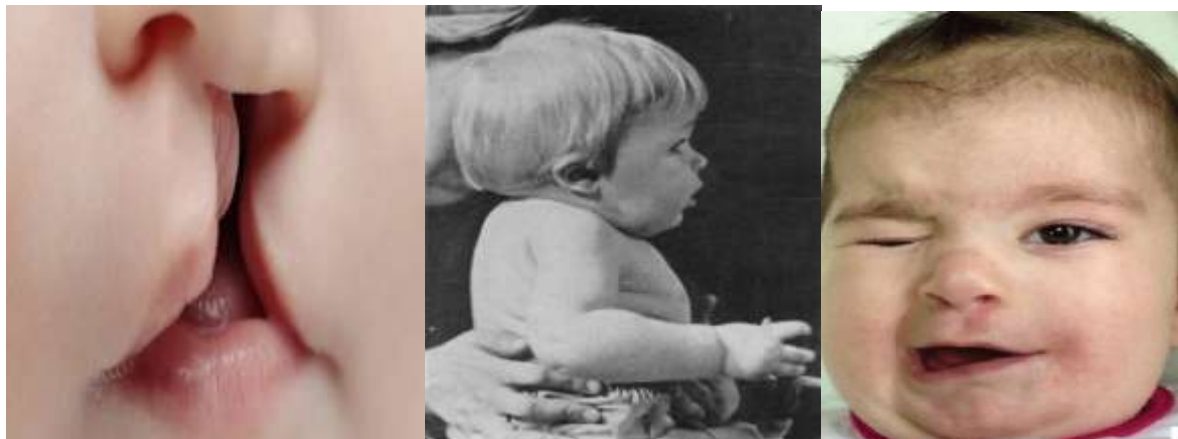


Figure : Malformations de la face.



Figure : Malformation des oreilles.

✓ **Malformations des membres**

Pieds bots

Fait partie des déformations congénitales du système ostéo-articulaire et des muscles. Elle se caractérise par une adduction de l'avant-pied et de la partie centrale du pied, par une adduction de l'arrière-pied ou du talon et par une flexion plantaire fixe de la cheville (position en équin).



Figure : Malformation des membres.

✓ **Doigts ou orteils surnuméraires**

Encore appelés polydactylies, ce sont des malformations ayant l'aspect de petits boudins pédiculés. C'est une forme familiale. Caractérisée par la duplication du pouce ou du 5^{ème} doigt.



A : Doigts surnuméraires.

B : Orteils surnuméraires.

Figure : Doigts et orteils surnuméraires.

❖ **Incidence**

L'incidence varie selon les régions du monde, le taux globale à la naissance des malformations congénitales, était estimé de 3 à 5% au Canada en 2013 (**Public Health Agency of Canada, 2013**), 3% en France en 2008 (**Perthus et al., 2008**), il est de 2% en Angleterre, 1,07% au Japon et 4,3% au Taïwan et (**Francine al., 2014**).

Pour le moyen orient, un taux de 2.4% a été enregistré au Liban (**Francine et al., 2014**), alors qu'une prévalence de 2.46% a été signalée en Oman (**Sawardekar, 2005**) et 3.17% en Egypte (**Temtamy et al., 1998**).

L'incidence des malformations congénitales en Afrique du Sud est variable et oscille entre 0.37% observée, à Bamako (**Sidibe, 2020**), et 9.2% observée au Burkina Faso (**Kaboré et al., 2020**). Elle est de 1.64% au Cameroun (**Nguefack et al., 2015**) et 3.4% à Congo en 2017 (**Mashako et al., 2017**).

En Afrique du nord, selon une étude réalisée au Maroc, une prévalence de 4% d'enfants atteints d'anomalies congénitales a été rapportée (**Sabiri et al., 2013**).

❖ Facteurs de risque

Tableau : Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine.

Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine	
Causes	Nouveau-nés malformés vivants (en %)
Génétique	
Aberrations chromosomiques	10–15
Hérédité mendélienne	2–10
Environnement	
<i>Infections maternelles/placentaires</i>	2–3
– Rubéole	
– Toxoplasmose	
– Syphilis	
– Cytomégalovirus	
– Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)	
<i>Pathologie maternelle</i>	6–8
– Diabète	
– Phénylcétonurie	
– Endocrinopathie	
<i>Médicaments et agents chimiques</i>	1
– Alcool	
– Antagoniste de l'acide folique	
– Androgènes	
– Phénytoïne	
– Thalidomide	
– Warfarine	
– Acide 13-cis-rétinoïque	
<i>Irradiation</i>	1
– Causes multifactorielles (multigéniques plus ou moins environnement)	20–25
– Cause inconnue	40–60

Adapté d'après Stevenson RE et collaborateurs (Edit) : Human Malformations and Related Anomalies. New York Oxford University Press, 1993, p.115

Bien que les connaissances aient fait d'indéniables progrès quant aux bases moléculaires de certaines malformations prénatales, leur cause exacte reste inconnue dans près de la moitié des cas.

Annexe 05

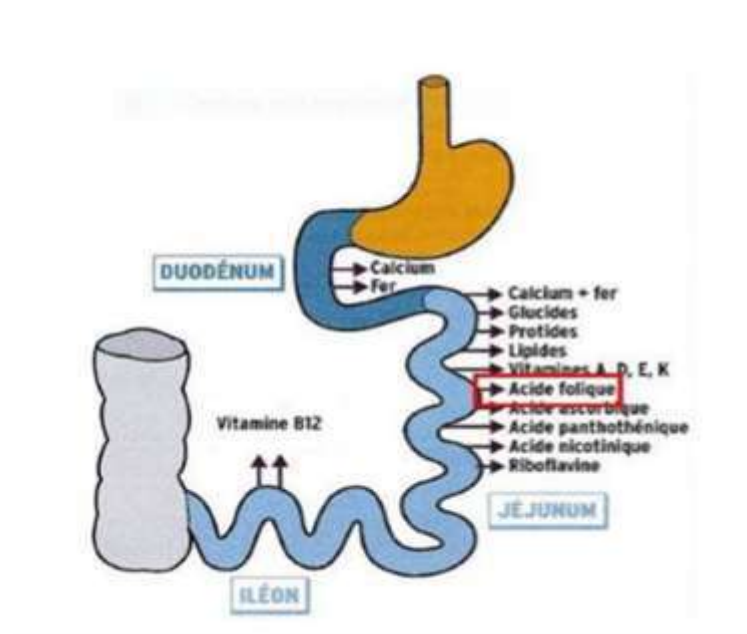


Figure : Lieu de l'absorption des folates (Poirier, 2014).

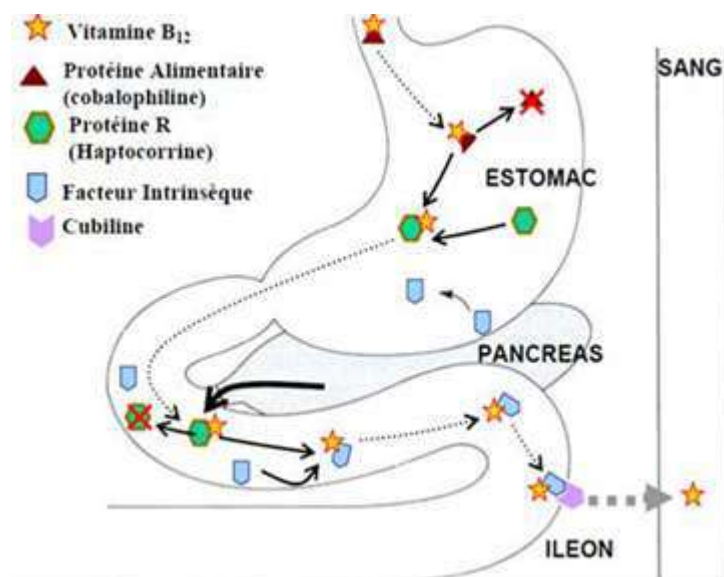


Figure : Mécanisme d'absorption de la vitamine B12 (Oliel Mishid, 2017)