

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE ET DE BIOCHIMIE

Laboratoire de Biotechnologie des Molécules Bioactives et de la Physiopathologie Cellulaire

N° ...../SNV/2021

THÈSE

Présentée par

**Adel KALLA**

Pour l'obtention du Diplôme de

**DOCTORAT EN SCIENCES**

Filière : Sciences Biologiques

**Spécialité : BIOCHIMIE**

THÈME

**ETUDE DES MALADIES DE PÉRINATALITÉ CHEZ UNE  
PARTIE DE LA POPULATION ALGÉRIENNE**

Soutenue publiquement le ...../...../2021

DEVANT LE JURY

Président	LAROUÏ Salah	Pr. Université Batna 2
Directeur de thèse	LOUCIF Lotfi	MCA Université Batna 2
Examineurs	HAMBABA Leila	Pr. Université Batna 2
	AMEDDAH Souad	Pr. Université Constantine 1
	BENNOUNE Omar	Pr. Université Batna 1
	AYACHI Ammar	Pr. Université Batna 1

*Année universitaire : 2020/2021*

# Remerciements

Au nom de Dieu le Clément, le Tout Miséricordieux

Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir offert tout ce que nous possédons et de m'avoir donné le courage, la santé et la volonté pour terminer cette thèse.

J'apprécie tout particulièrement cette partie de la thèse, celle des « remerciements », celle qui tourne la page à sept années enrichissantes, intenses, et inoubliables.

Ecrire une thèse est un investissement long et souvent difficile et je suis convaincue que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien de plusieurs personnes dont la patience, la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser dans cette phase délicate de l'apprenti chercheur.

En premier lieu, je tiens à remercier mon précédent directeur de thèse, Pr. Yahia MOULOUD (paix à son âme) par ses qualités humaines d'écoute et d'encouragement qui ont joué un rôle important ainsi que Dr. Lotfi LOUCIF pour la confiance qu'ils m'ont accordé en acceptant d'encadrer ce travail, pour leurs multiples conseils et leur attention permanente sur l'évolution de mes travaux. Merci aussi pour toutes les relectures, suggestions et commentaires, qui m'ont permis d'améliorer la qualité de cette thèse.

Au cours de cette période. Je retiendrai de cette aventure, un enthousiasme extraordinaire et un foisonnement d'idées inégalable, qui ont très largement contribué à la qualité de ce travail.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude envers les membres du jury Pr. LAROUÏ Salah, Pr. HAMBABA Leïla, Pr. AMEDDAH Souad, Pr. BENNOUNE Omar et Pr. AYACHI Ammar qui ont bien voulu consacrer à ma thèse une partie de leur temps et d'avoir accepté d'expertiser ce travail.

Je remercie également Pr. BENAKCHA et toute l'équipe hospitalière qu'ils m'ont témoignée tout au long de ces années de thèse, pour leur bonne humeur et leur précieuse aide pendant la réalisation de mes recherches.

Je remercie énormément toute ma famille, pour l'amour et la tendresse qu'ils m'ont témoignés pendant toute cette période, les amis et les collègues pour l'encouragement incroyable de leur part.

**Adel KALLA**

# Dédicaces

Il m'a fallu du temps pour dessiner les contours de mon sujet, avoir un certain recul, mettre en forme une thèse, prendre en fait le temps nécessaire à tout travail de recherche, pour enfin donner le jour à ce travail. C'est un combat personnel que j'ai menée envers et contre tout, parfois même contre ma propre personne, afin de ne pas céder, de ne pas baisser les bras, malgré des circonstances souvent difficiles et parfois même douloureuses.

C'est la raison pour laquelle je dédie entièrement ce travail à mes parents, mes piliers, mes exemples, mes premiers supporteurs et ma plus grande force : Pr. Mahdi KALLA et Pr. Hadda DRIDI. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide et surtout, merci de n'avoir jamais douté de moi. Tout ce que j'espère, c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

A toute ma famille

A mes amis de théâtre, les collègues et à tous les amis.

A toute personne que j'aime et qui m'aime.

Un grand merci à tous. Cette thèse vous est dédiée. Tous ceux qui sont près de moi, ou loin mais m'aident avec les prières et les souhaits de succès dans cette thèse et dans toute ma vie.

**Adel**

---

# Sommaire

<b>Liste des Figures .....</b>	<b>I</b>
<b>Liste des Tableaux .....</b>	<b>II</b>
<b>Liste d'Acronymes et d'Abréviations .....</b>	<b>III</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE ET ETAT DE L'ART</b>	
<b>Chapitre I : Physiopathologie de la Femme Enceinte .....</b>	<b>4</b>
I.1.    Les risques de la périnatalité .....	4
I.2.    Les facteurs socio-démographiques.....	4
I.2.1.    L'âge maternel .....	4
I.2.2.    L'activité physique, L'IMC et l'obésité .....	5
I.3.    Les facteurs pathologiques .....	8
I.3.1.    Diabète gestationnel .....	8
I.3.2.    Stress et hypertension artérielle gravidique.....	9
I.3.3.    Insuffisance rénale et infections bactériennes.....	11
I.3.3.1.    Les infections urinaires.....	11
I.3.3.2.    Les infections génitales .....	12
I.3.3.3.    La listériose.....	12
I.3.4.    Les infections virales.....	13
I.3.4.1.    Le cytomégalovirus .....	13
I.3.4.2.    La rubéole .....	14
I.3.4.3.    La toxoplasmose .....	16
I.3.4.4.    L'anémie.....	17
I.3.5.    Les métrorragies.....	18
I.3.6.    La mort fœtale in utéro et fausse couche .....	18
I.3.7.    La grossesse prolongée.....	18
<b>Chapitre II : Nutrition maternelle .....</b>	<b>21</b>
II.1.    Besoins et apports nutritionnels conseillés.....	22
II.2.    Les besoins énergétiques.....	25
II.2.1.    L'hydratation.....	25

---

---

II.2.2.	Les macronutriments .....	26
II.2.2.1.	Les protéines .....	26
II.2.2.2.	Les lipides.....	27
II.2.2.3.	Les glucides .....	29
II.2.3.	Les micronutriments.....	30
II.2.3.1.	Besoins en minéraux et oligoéléments .....	30
II.2.3.2.	Besoins en vitamines.....	33
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>		
<b>III.</b>	<b>Matériels et Méthodes.....</b>	<b>41</b>
<b>III.1.</b>	<b>Matériels.....</b>	<b>41</b>
III.1.1.	Population étudiée .....	41
III.1.2.	Questionnaire d'enquête .....	44
<b>III.2.</b>	<b>Méthodes .....</b>	<b>45</b>
III.2.1.	La régression logistique et multinomiale .....	45
III.2.2.	Analyse Descendante pas à pas (Stepwise Top-Down strategy).....	46
III.2.3.	L'Analyse des Correspondances Multiples.....	47
III.2.4.	La Classification Ascendante Hiérarchique .....	47
<b>IV.</b>	<b>Résultats et Discussion.....</b>	<b>49</b>
<b>IV.1.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>49</b>
IV.1.1.	Population étudiée et prévalence des risques .....	49
IV.1.2.	Prévalence en fonction des facteurs.....	50
IV.1.3.	Association entre les risques et les facteurs de risque .....	59
IV.1.4.	Interaction entre les facteurs et le modèle de prédiction.....	63
IV.1.5.	Analyse des Correspondances Multiples .....	70
IV.1.6.	Classification Hiérarchique Ascendante (CHA) .....	86
IV.1.7.	Schémas des modèles prédictifs des risques de périnatalité .....	90
<b>IV.1.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>92</b>
<b>Conclusion et Perspectives .....</b>		<b>87</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>		<b>104</b>
<b>Annexes .....</b>		<b>123</b>

---

---

## Liste des Figures

Figure I.1. Modèle de diagramme de suivi de gain de poids en fonction de l'IMC (OMS, 2010).	8
Figure I.2. Structure du CMV sur microscopie électronique à transmission (Dai et al., 2013).	13
Figure I.3. Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale.	17
Figure II.1. Repères de consommation simplifiés pour les femmes enceintes (PNNS, 2007).	24
Figure II.2. Le cycle de l'homocystéine, des folates et la voie de trans-sulfuration (Ghemrawi, 2013).	31
Figure IV.1. Prévalence des risques de grossesse dans la population étudiée.	49
Figure IV.2. Distribution des fausses couches en fonction de l'âge.	50
Figure IV.3. Distribution des fausses couches en fonction de l'IMC.	51
Figure IV.4. Distribution des fausses couches en fonction des facteurs pathologiques.	51
Figure IV.5. Distribution des fausses couches en fonction des facteurs nutritionnels.	52
Figure IV.6. Distribution des malformations en fonction de l'âge.	55
Figure IV.7. Distribution des malformations en fonction de l'IMC.	55
Figure IV.8. Distribution des malformations en fonction des facteurs pathologiques.	56
Figure IV.9. Distribution des malformations en fonction des facteurs nutritionnels.	57
Figure IV.10. Meilleur modèle de prédiction des fausses couches et les facteurs associés.	65
Figure IV.11. Le modèle forestier des fausses couches.	66
Figure IV.12. Meilleur modèle de prédiction des malformations et les facteurs associés.	68
Figure IV.13. La force et l'influence des facteurs de risque associés sur les malformations.	69
Figure IV.14. Graphe des fausses couches et des facteurs de risque (ACM plan 1-2).	72
Figure IV.15. Graphe des fausses couches et des facteurs de risque (ACM plan 3-4).	74
Figure IV.16. Graphe des individus et des variables (ACM) du plan 5-6.	77
Figure IV.17. Graphe des fausses couches et des facteurs de risque (ACM plan 7-8).	79
Figure IV.18. Graphe des malformations et des facteurs de risque (ACM plan 1-2).	81
Figure IV.19. Graphe des malformations et des facteurs de risque (ACM plan 3-4).	83
Figure IV.20. Graphe des malformations et des facteurs de risque (ACM plan 5-6).	85
Figure IV.21. Dendrogramme de CHA pour les fausses couches.	87
Figure IV.22. Clusters de la CHA pour les fausses couches.	88
Figure IV.23. Dendrogramme de CHA pour les malformatios.	89
Figure IV.24. Clusters de la CHA pour les malformatios.	90
Figure IV.25. Schéma du modèle prédictif des fausses couches.	91
Figure IV.26. Schéma du modèle prédictif des malformations.	91

---

## Liste des Tableaux

Tableau I.1. Gain de poids recommandé chez les femmes enceintes (Cyr, 2011).....	6
Tableau I.2. Recommandations sur la prise de poids de grossesse en fonction de l'IMC (Kuehn, 2009). ....	7
Tableau I.3. Fréquence de l'infection congénitale après rubéole maternelle (Miller et al., 1982).....	15
Tableau II.1. Apport quotidien de sécurité de certains nutriments pour la femme enceinte (Picardie et al., 2018).....	23
Tableau II.2. Besoins énergétiques estimés en fonction de l'étape de vie (Santé-Canada, 2010).....	25
Tableau II.3. Sources des acides gras (Ayoubi et al., 2012).....	29
Tableau II.4. Différences de besoins journaliers de macronutriments (Dorr, 2008).....	30
Tableau II.5. Différence de besoins journaliers de micronutriments (Dorr, 2008).....	37
Tableau III.1. Statistiques des fausses couches dans la population étudiée. ....	42
Tableau III.2. Statistiques des malformations dans la population étudiée. ....	43
Tableau IV.1. Prévalence des fausses couches en fonction des différents facteurs de risque. .	53
Tableau IV.2. Prévalence des malformations en fonction des différents facteurs de risque. ...	58
Tableau IV.3. Analyse univariée et multivariée des différents facteurs de risque potentiellement associés aux fausses couches. ....	60
Tableau IV.4. Analyse univariée et multivariée des différents facteurs de risque potentiellement associés aux malformations dans la population. ....	63
Tableau IV.5. Les facteurs prédictifs du modèle des fausses couches. ....	64
Tableau IV.6. Les facteurs prédictifs du modèle des malformations congénitales.....	67

---

## Liste d'Acronymes et d'Abréviations

<b>ACM</b>	Analyse de Correspondances Multiples
<b>AFRO</b>	Bureau regional de OMS Afrique (World Health Organization Regional Office for Africa)
<b>AG</b>	Acides Gras
<b>AIC</b>	Critères d'information d'Akaike (Akaike Information Criteria)
<b>AMM</b>	Acide Méthyl Malonique
<b>CCMH</b>	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
<b>CHA</b>	Classification Hiérarchique Ascendante
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CIVD</b>	Coagulation Intravasculaire Disséminée
<b>CMV</b>	CytoMégaloVirus
<b>EPH</b>	Etablissements Publics Hospitaliers
<b>EPSP</b>	Etablissements Publiques de Santé de Proximité
<b>FAO</b>	Organisation de l'Alimentation et de l'Agriculture (Food and Agriculture Organization)
<b>FC</b>	Fausse Couche
<b>FIGO</b>	Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens
<b>FL</b>	Fruits/Légumes
<b>GH</b>	Hypertension Gestationnelle (Gestational Hypertension)
<b>GLM</b>	Modèle linéaire généralisé (Generalized Linear Model)
<b>HCG</b>	Hormone Gonadotrophine Chorionique
<b>HDL</b>	Lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoproteins)
<b>HELLP</b>	Hémolyse, tests de fonction hépatique élevés et faible nombre de plaquettes (Hemolysis, Elevated Liver Function Tests, and Low Platelets)
<b>HPL</b>	Hormone Lactogénique Placentaire
<b>HRP</b>	Hématome Rétro-Placentaire
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>HTAG</b>	Hypertension Artérielle Gravidaïque
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IR</b>	Insuffisance Rénale
<b>LDL</b>	Lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein)

<b>MCV</b>	Maladies Cardio-Vasculaires
<b>MF</b>	Malformation
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONU</b>	Organisation des Nations Unies
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PAL</b>	Phosphatases Alcalines
<b>PL</b>	Produits Laitiers
<b>PNNS</b>	Programme National Nutrition Santé
<b>SA</b>	Semaine d'Aménorrhées
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>TC</b>	Toxoplasmose Congénitale
<b>TCMH</b>	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
<b>TDP</b>	Tube Digestif Primitif
<b>TMM</b>	Taux de Mortalité Maternelle
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VLDL</b>	Lipoprotéine de très basse densité (Very Low Density Lipoprotein)

# INTRODUCTION

---

La grossesse est une période particulière pour chaque femme. Cette période requière un suivi, une surveillance régulière de la femme et un traitement spécifique, non seulement pour prévenir les risques de grossesse, mais aussi pour préserver la santé physique et mentale de la maman. Malheureusement, selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publié le 19 septembre 2019 sur son site web (OMS, 2019), il apparaît que la mortalité maternelle demeure très élevée, ce qui est inacceptable et alarmant à l'aube du 21<sup>ème</sup> siècle.

En effet, près de 830 femmes meurent chaque jour dans le monde du fait de complications liées à la grossesse ou à l'accouchement. En 2015, 303 000 femmes sont décédées pendant ou après la grossesse ou l'accouchement. La majeure partie de ces décès se sont produits dans des pays à revenu faible et la plupart auraient pu être évités. En Afrique subsaharienne, un certain nombre de pays ont réduit de moitié le taux de mortalité maternelle depuis 1990. Dans d'autres régions, dont l'Asie et l'Afrique du Nord, des efforts et des progrès encore plus soutenus ont été réalisés. Le risque de mortalité maternelle touche toutes les tranches d'âge, mais il est plus élevé chez les adolescentes de moins de 15 ans (OMS, 2019).

Les complications au cours de la grossesse ou de l'accouchement sont l'une des principales causes de décès chez les adolescentes dans la plupart des pays en développement. Le risque de décès maternel sur la durée de la vie –c'est à dire la probabilité qu'une jeune femme décèdera un jour d'une cause liée à la grossesse ou à l'accouchement– est de 1 sur 4900 dans les pays développés, contre 1 sur 180 dans les pays en développement. Dans les pays connus pour leur fragilité, ce risque est de 1 pour 54, en raison de l'effondrement des systèmes de santé (OMS, 2019).

Par ailleurs, la mortalité maternelle est jalonnée par toute une typologie de malformations congénitales et de mortalité néonatale. En Algérie, le taux de mortalité maternelle est estimé à ~96,2 décès maternels pour 1000 naissances vivantes, avec environ 700 femmes qui meurent chaque année de complications pendant la grossesse ou l'accouchement. Pour chacun de ces décès, 30 à 100 femmes sont victimes de complications graves et débilitantes pouvant entraîner des incapacités permanentes (AFRO, 2016).

Les décès néonataux sont étroitement liés à la morbidité et à la mortalité maternelle. Chaque année, trois millions de nouveau-nés meurent avant la fin de la première semaine (Moulay, 2012). L'année 2015 a connu une quasi-stagnation des mort-nés avec 15 077 cas par rapport à ceux enregistrés en 2013. Cependant, le taux de mortinatalité a été sensiblement réduit de 1,4%, passant de 15,4% à 13,9% au cours de cette même période (MSPRH, 2000). Pour les

malformations, il est difficile d'en cerner le quantitatif eu égard à une typologie variée et à des statistiques défailtantes.

C'est pourquoi la santé maternelle a toujours été une des priorités majeures dans le domaine de la santé publique. Au cours de la dernière décennie, l'Algérie a commencé à mettre en œuvre un processus de réduction de la mortalité maternelle à travers le programme national périnatal, adopté en 2005. Le Plan national de réduction accélérée de la mortalité maternelle sur la période 2015-2019 a été mis en œuvre, reflétant l'engagement de l'Algérie en faveur des initiatives régionales et internationales, en particulier la Campagne pour Accélérer la Réduction de la Mortalité Maternelle en Afrique (CARMMA) (AFRO, 2016).

Ceci a en effet contribué à réduire de manière significative le Taux de Mortalité Maternelle (TMM) en insistant notamment sur le dépistage systématique chez les femmes enceintes. Les taux sont passés ainsi de 117,4 décès pour 100 000 naissances vivantes en 1999 à 57,7 en 2016. La mortalité néonatale (décès de moins de 28 jours), quant à elle, est estimée à 17,1 pour 1000 naissances vivantes en 2018, en baisse d'environ, 1,2% par an sur les quinze dernières années. Malgré ces efforts soutenus en faveur de ce volet stratégique de la santé publique, les résultats restent cependant en-deçà des objectifs nationaux (Bouklia, 2019).

Devant une telle situation, des questionnements pertinents s'imposent à savoir, quels sont les facteurs de vulnérabilité qui contribuent et renforcent les risques liés à ces maladies de la périnatalité en particulier, les relations éventuelles de cause à effet entre ces facteurs et leurs combinaisons en fonction des risques associés à ces maladies de la maternité, à savoir les risques des fausses couches et malformations ; et enfin quelles approches permettant d'appréhender cette complexité relationnelle entre facteurs et risques.

Pour répondre à ces préoccupations et dans l'objectif d'élaborer un modèle prédictif des risques liés à certaines maladies de la périnatalité, qui pourrait être utiles pour les acteurs de la santé publique, afin de mieux prévenir l'occurrence des risques de la grossesse, nous nous sommes intéressés dans cette thèse à l'identification de l'influence de certains facteurs de risque seuls ou combinés, en adoptant une approche basée sur des analyses statistiques poussées des données de la population en question (wilaya de Batna) y compris les facteurs et paramètres couvrant les aspects pathologiques, comportementaux et nutritionnels les plus pertinents.

Pour appréhender l'aspect relationnel probable entre ces différents facteurs et les risques qui en découlent, nous avons mis en œuvre un ensemble d'outils d'analyse statistique qui nous ont permis d'effectuer divers diagnostics et corrélations.

Pour atteindre les objectifs assignés à notre travail, la présente thèse a été articulée autour de quatre chapitres répartis comme suit :

**Le premier chapitre** est réservé à la physiopathologie de la femme enceinte, en présentant la période de grossesse et les pathologies qui les jalonnent.

**Le deuxième chapitre** est dédié à la nutrition maternelle pendant la période de grossesse, les besoins, les déficits et les risques associés et les apports nutritionnels conseillés.

**Le troisième chapitre** détaille les matériels et les méthodes utilisés afin de réaliser cette étude.

**Le quatrième chapitre** illustre les résultats obtenus et leur discussion.

La conclusion dresse un bilan de la contribution de cette thèse et présente plusieurs perspectives de recherche à envisager pour des travaux futurs.

**SYNTHÈSE**

**BIBLIOGRAPHIQUE**

**ET ETAT DE L'ART**

# **CHAPITRE 1**

## **PHYSIOPATHOLOGIE**

### **DE LA FEMME**

### **ENCEINTE**

Au cours de la grossesse, le fœtus dépend, pour sa croissance et son développement, entièrement de sa mère. L'état physique du nouveau-né à la naissance, et consécutivement ses chances de survie, sont intimement affectés par l'état physique général de la mère.

Dans le présent chapitre, nous présenterons plusieurs facteurs qui peuvent contribuer à l'apparition de risques durant cette période, sans omettre la difficulté d'accès aux soins pour les femmes pendant la grossesse et l'accouchement lié soit au coût des actes médicaux, soit à l'accessibilité aux centres de soins, soit au manque d'informations ou encore à l'inadéquation des services et des pratiques culturelles.

Ainsi, nous présenterons les différents risques pour la grossesse que représentent les fausses couches et les malformations du fœtus ainsi que les facteurs comportementaux et pathologiques associés.

## **I.1. Les risques de la périnatalité**

Pendant les neuf mois que dure la grossesse, les évolutions sont permanentes et parfois pleines de surprises. Le corps de la femme enceinte subit plusieurs changements et transformations physiques, physiologiques, métaboliques et hormonaux.

Ce moment privilégié de la vie est parfois émaillé de pathologies qui risquent d'engendrer des fausses couches, des malformations fœtales et parfois des mort-nés. Sans compter le possible risque décès de la femme enceinte suite à des complications pouvant survenir pendant ou après la grossesse ou l'accouchement.

Dans les sections suivantes, nous allons détailler chaque facteur et son influence sur la grossesse. Les facteurs de risques à étudier seront divisés en trois types, à savoir les facteurs socio-démographiques, les facteurs pathologiques et les facteurs nutritionnels.

## **I.2. Les facteurs socio-démographiques**

### **I.2.1. L'âge maternel**

L'âge maternel selon (Andersen et al., 2000; Fuchs et al., 2018) peut influencer les femmes enceintes de plus de 30 ans. Une grossesse sur dix se terminera par une fausse couche. Pour les femmes âgées de trente-cinq (35) à trente-neuf (39) ans, jusqu'à deux (2) grossesses sur dix (10) se traduiront par une perte de grossesse. Cependant, pour les femmes de plus de quarante-cinq (45) ans, plus de cinq fausses couches se produiront sur dix grossesses (Ben-David et al., 2016; Kenny et al., 2013; Lean et al., 2017).

En Algérie, selon les statistiques, il y a également une augmentation considérable de l'incidence de l'avortement spontané avec l'augmentation de l'âge maternel qui est de 7,2%

chez les patientes de vingt-quatre à vingt-neuf (24-29) ans, de 11% chez les trente-cinq à trente-neuf (35-39) ans et de 16% chez les quarante à quarante-cinq (40-45) ans (Haoud et al., 2014). Les fausses couches peuvent être liées aussi à des problèmes génétiques (Mellali et al., 2015).

### **I.2.2. L'activité physique, L'IMC et l'obésité**

Outre les effets de l'âge, les femmes enceintes qui ne pratiquent pas d'exercices physiques, risquent d'avoir des complications de grossesse, notamment des fausses couches chez les mères obèses (Tabrizi et al., 2019). L'obésité est déterminée en fonction de l'IMC (Atkinson et al., 2016).

Le surpoids et l'obésité en début de grossesse augmentent les risques de mortalité infantile (Johansson et al., 2014), de mortalité prématurée par événement cardiovasculaire chez la progéniture adulte, de naissance prématurée et de faible poids de naissance (Ju et al., 2018) ou de fausse couche spontanée (Turner et al., 2010).

Des chercheurs ont également discuté ces facteurs dans leurs travaux (Davies et al., 2012; Ketterl et al., 2018; Vasudevan et al., 2011). La prise de poids pendant la grossesse a également une relation avec le diabète gestationnel et l'hypertension (Heude et al., 2012) qui se traduisent par des effets négatifs.

L'Indice de Masse Corporelle de la femme (Equation I.1) avant d'être enceinte, ainsi que le poids qu'elle prendra durant sa grossesse sont deux facteurs essentiels pour la croissance fœtale.

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{taille (m)}^2 \qquad \text{(Equation I.1)}$$

Le gain de poids n'est pas uniquement influencé par l'IMC mais il l'est également par les caractéristiques génétiques, les problèmes éventuels de santé, les conditions socio-économiques (cadre de vie et de travail, accès à des aliments sains), les croyances culturelles, les possibilités d'activités physiques, l'influence de la présence ou l'absence du soutien des proches ainsi que l'attitude de la femme face à la prise de poids (Santé-Canada, 2010).

Une prise de poids graduelle est naturelle durant la grossesse : lente lors du premier trimestre, elle s'accroît ensuite. La plupart des femmes prennent de 1 à 3 kilos au cours du premier trimestre, puis environ 500 g par semaine pendant les deuxième et troisième trimestre. Des fluctuations sont possibles. Le gain de poids conseillé aux femmes enceintes varie selon leur corpulence (Tableau I.1) (Cyr, 2011).

**Tableau I.1.** Gain de poids recommandé chez les femmes enceintes (Cyr, 2011).

<b>IMC avant la grossesse</b>	<b>Gain de poids recommandé</b>
Maigreur (<18,5)	12,5 à 18 kg
Poids normal (entre 18,5 et 24,9)	11,5 à 16 kg
Obésité (>30)	5 à 9 kg

Des effets néfastes sur la santé de la mère et celle de l'enfant à naître peuvent être la conséquence d'un surpoids ou d'une obésité de la mère, d'un gain de poids trop peu important ou trop élevé lors de la grossesse. Les femmes commençant leur grossesse avec un surplus de poids sont plus susceptibles de rencontrer les complications suivantes :

- Accouchement par césarienne.
- Accouchement prématuré.
- Diabète gestationnel.
- Prééclampsie (hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie).
- Hypertension.
- Enfant de poids trop élevé pour son âge gestationnel.
- Enfant qui souffrira d'obésité et donc de ses complications (diabète de type II).

Les femmes qui vont grossir de manière trop importante lors de leur grossesse rencontreront quant à elles les problèmes suivants :

- Un risque accru de complications à l'accouchement.
- Une rétention de poids suite à l'accouchement.
- Une croissance fœtale excessive.
- Une macrosomie fœtale (Cyr, 2011).
- La conservation de l'excès de poids jusqu'à trois ans après la fin de la grossesse (Santé-Canada, 2010).

L'obésité maternelle pendant la grossesse ou la prise de poids excessive sont un facteur de risque de développement de diabète de type II, d'obésité et d'insulinorésistance pour la progéniture (Faucher & Barger, 2015).

Les femmes ne prenant pas assez de poids connaîtront, quant à elles, une augmentation du risque de fausse couche et de faible poids pour l'âge gestationnel ou enfant prématuré (Santé-Canada, 2010). La prise de poids observée chez la femme enceinte est liée à la constitution des réserves maternelles et fœtales et au développement des tissus de la sphère utéroplacentaire.

En 1990, des recommandations concernant la prise de poids pendant la grossesse en fonction de l'IMC pré-conceptionnel ont été établies (Tableau I.2) (Kuehn, 2009). L'obésité est

associée à une expansion du tissu adipeux à l'origine de la formation de dépôts ectopiques de graisses et du dysfonctionnement des tissus infiltrés. D'autre part, le tissu adipeux hypertrophié sécrète une quantité importante d'adipokines parmi lesquelles on retrouve la leptine, les acides, certains facteurs inflammatoires et vasculaires. Il est désormais établi que les adipokines constituent le lien entre l'obésité et les pathologies associées à l'obésité (Wendremaire, 2013).

**Tableau I.2.** Recommandations sur la prise de poids de grossesse en fonction de l'IMC (Kuehn, 2009).

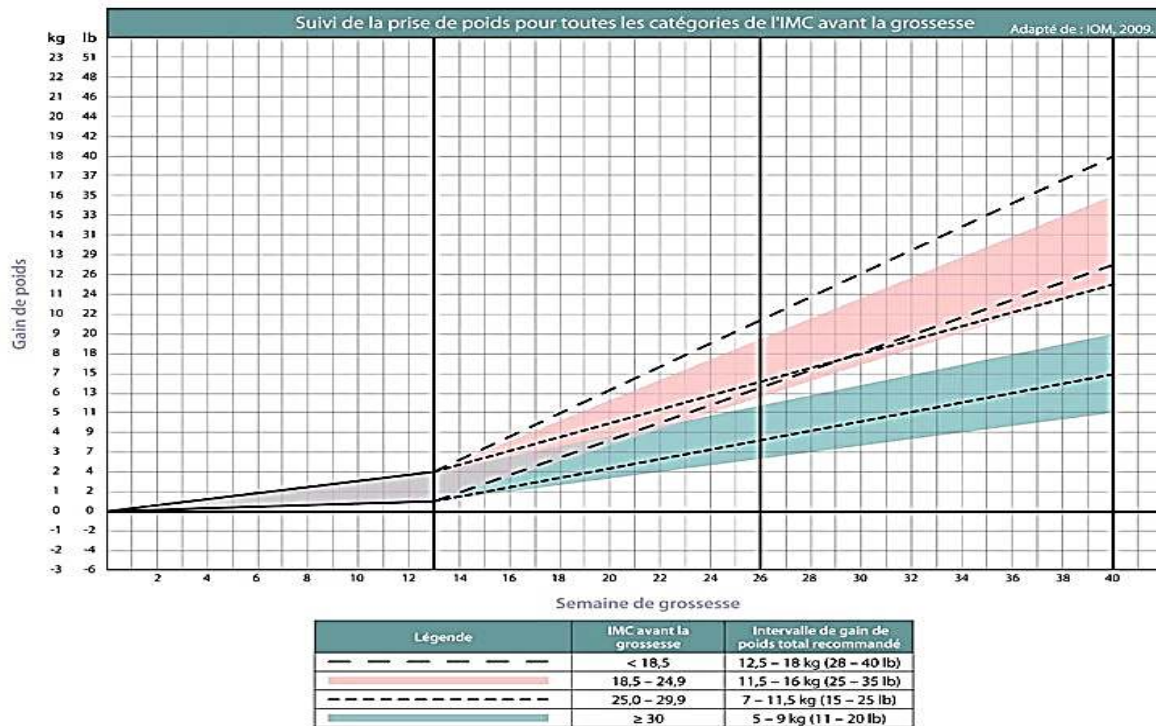
IMC pré-conceptionnel (kg/m <sup>2</sup> )	Prise de poids recommandée (kg)	
	Grossesse unique	Grossesse multiple
18,5 – 24,9	11.5 - 16	17 - 25
25 – 29,9	7 – 11,5	14 – 23
≥ 30	5 - 9	11 – 19

Les conséquences de l'obésité pendant la grossesse peuvent être maternelles et fœtales. L'obésité provoque une augmentation du risque de diabète et d'hypertension gravidique ainsi que de prééclampsie (Cedergren, 2004; A. S. Kumari, 2001). Par conséquent, elle favorise la survenue d'une thrombose veineuse (Robinson et al., 2005).

De nombreuses études rapportent une augmentation du risque de prématurité en relation avec l'IMC pré-conceptionnel (Cedergren, 2004; A. S. Kumari, 2001). Une étude de Denison et coll. (Denison et al., 2008) montre que la durée de la grossesse s'allonge proportionnellement à l'IMC pré-conceptionnel.

L'obésité maternelle augmente significativement le risque de mort *in-utero* et de décès néonatal précoce. En cas d'obésité maternelle, le risque de spina bifida est augmenté d'un facteur variant de 2,2 à 3,5 selon les études et semble indépendant des facteurs nutritionnels et de la supplémentation en folates. De plus, les femmes obèses présentent un risque augmenté accru d'omphalocèles et de malformations cardiaques (Stothard, 2009).

La grossesse chez la femme obèse s'accompagne d'un taux élevé de macrosomie fœtale, indépendamment de l'existence d'un diabète gestationnel (A. S. Kumari, 2001). Le modèle de diagramme de suivi de gain de poids selon l'IMC est illustré dans la figure I.1.



**Figure I.1.** Modèle de diagramme de suivi de gain de poids en fonction de l'IMC (OMS, 2010).

### I.3. Les facteurs pathologiques

#### I.3.1. Diabète gestationnel

Une fausse couche précoce peut survenir par hasard. Mais plusieurs facteurs connus peuvent augmenter le risque comme le diabète. Pendant la grossesse, certaines femmes ont des niveaux de glucose sanguin si élevés que leur corps est incapable de produire suffisamment d'insuline pour absorber tout cela (Figuerola Gray et al., 2017). C'est ce qu'on appelle le diabète gestationnel (Carter et al., 2018; Correa et al., 2015; S. J. Kumari et al., 2012).

L'OMS définit le diabète gestationnel comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, apparu ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement. L'association diabète et grossesse est une situation gestationnelle fréquente constituant un vrai problème de santé publique. En raison des complications maternelles et fœtales qui lui sont inhérentes, elle est considérée comme une grossesse à très haut risque qui peut mettre en jeu le pronostic materno-fœtal aussi bien fonctionnel que vital (Sqalli Houssaini, 2010).

L'âge maternel ([30–35] ans), l'obésité maternelle avant la grossesse, la prise de poids pendant la grossesse, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel, de mort fœtale *in-utéro* ou de macrosomie sont des facteurs de risque qui rendent certaines femmes plus susceptibles de souffrir de diabète gestationnel (Benchimol et al., 2006; Busch-Brafin & Pinget, 2001).

Entre 15 et 20% des femmes enceintes algériennes présentent un diabète gestationnel (GD), soit deux (2) femmes sur dix (10). En sachant que le taux de diabète gestationnel a augmenté ces dernières années. Il est aussi, fortement recommandé d'initier la surveillance de la glycémie chez les femmes diabétiques trois mois avant la grossesse, en soulignant que la grossesse doit être évitée en cas de complications liées au diabète (OMS, 2017).

Les conséquences du diabète pendant la grossesse sont multiples, à savoir ; les complications maternelles et fœtales :

- Il existe un risque de complications infectieuses dont les plus fréquentes sont les infections urinaires. Elles favorisent la survenue de menace d'accouchement prématuré et de mortalité périnatale chez la mère (Boulier, 2012).
- Lors du diabète gestationnel, le taux de césarienne est élevé en raison de différents facteurs dont la macrosomie et l'hydramnios, ceci pouvant s'expliquer par un mauvais contrôle glycémique (Sqalli Houssaini, 2010).
- Selon Bécard et al, une association de la fréquence de l'hypertension gravidique et de la prééclampsie a été retrouvé chez des femmes présentant un diabète gestationnel (Bécard et al., 2010).
- Après l'accouchement, la tolérance glucidique se normalise chez la majorité des femmes qui présentent un diabète gestationnel. Mais le risque de développement d'un diabète type II reste important (Sqalli Houssaini, 2010).

### **I.3.2. Stress et hypertension artérielle gravidique**

L'hypertension Artérielle Gravidique (HTAG) se définit, chez une femme enceinte, par l'existence d'une pression artérielle supérieure à 140 mmHg pour la pression systolique et/ou 90 mmHg pour la pression diastolique. Cette dernière peut être une hypertension artérielle préexistante ou une hypertension provoquée par la grossesse. Elle apparait après 20 semaines de gestation (HAS, 2007).

Le facteur de stress est largement discuté aussi dans de nombreuses publications scientifiques (Hall et al., 2017; Kicia et al., 2018; Lynch et al., 2018). L'hypertension artérielle gravidique a plusieurs conséquences, comme :

- **La prééclampsie :**

C'est l'association d'une HTAG et d'une protéinurie supérieure à 0,3 g/24 h ou supérieure à (++) à la bandelette urinaire (Emonts, 2008). La grossesse normale est caractérisée par un état de vasodilatation, comportant une baisse de la pression artérielle et une augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. La perte de cette vasodilatation est une des caractéristiques les plus manifestes de la prééclampsie.

L'apoptose des trophoblastes, phénomène présent dans la grossesse normale, est très intense dans la prééclampsie. Il y a donc une libération accrue dans le sang maternel de débris de syncytiotrophoblastes (Levine et al., 2004). Un retard de croissance *intra-utérin* est fréquent, la prématurité, la souffrance fœtale aiguë, voir la mort fœtale, sont les complications majeures d'un HTAG (Sachot-Kanis, 2003).

- **Le HELLP syndrome :**

Il consiste en une série de complications biologiques comportant une hémolyse (H : Hemolysis), une élévation des enzymes hépatiques (EL : Elevated Liver enzymes) et une thrombopénie (LP: Low Plateled count). Ce syndrome biochimique témoigne de la micro-angiopathie thrombotique qui aggrave la maladie prééclamptique. Il peut survenir tant chez la nullipare que chez la multipare. Il survient en général au troisième trimestre de la grossesse (Haddad et al., 2006).

- **L'éclampsie :**

Crise convulsive généralisée survenant dans un contexte de prééclampsie ou de HELLP syndrome, en l'absence d'un problème neurologique préexistant susceptible de déclencher des convulsions (Raphael & Levasseur, 2007).

- **L'Hématome RétroPlacentaire (HRP) :**

Son apparition est imprévisible et brutale. Il met en jeu le pronostic vital chez la mère en provoquant des hémorragies et des troubles de l'hémostase. Cet hématome présente une extrême urgence thérapeutique dont la sanction est l'extraction fœtale en urgence (Emonts, 2008).

- **Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD) :**

Il s'agit d'une hypercoagulabilité gravidique compensée, exprimée par une élévation anormale du taux des complexes thrombine-antithrombine (Beaufils, 2002).

### **I.3.3. Insuffisance rénale et infections bactériennes**

Les maladies rénales sont un autre facteur de risque. La maladie rénale chronique est le plus souvent causée par d'autres conditions qui exercent une pression sur les reins. C'est le plus souvent le résultat d'une combinaison de différents facteurs comme l'hypertension artérielle, le diabète, le taux élevé de cholestérol ou les infections rénales.

Selon plusieurs études, la maladie rénale peut toucher les femmes en général ou les femmes enceintes (Ashuntantang et al., 2018; Watermann & Kunze, 2004). Ceci peut conduire à des fausses couches ou engendrer des malformation du fœtus (Jitraknatee et al., 2020; S. J. Kumari et al., 2012; Ritz et al., 2011; Wiles et al., 2018).

Concernant la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en Algérie, elle est en constante augmentation. Plus de 3500 cas supplémentaires sont enregistrés chaque année en raison du vieillissement d'une partie de la population (augmentation de la durée moyenne de vie) et de l'augmentation des troubles métaboliques qui endommagent les reins, en particulier le diabète et l'hypertension artérielle (Cheurfa & Kaïd Tlilane, 2015).

#### **I.3.3.1. Les infections urinaires**

L'infection urinaire est l'infection la plus fréquente au cours de la grossesse. En effet l'hypotonicité de la vessie et de la voie excrétrice, associée à l'augmentation du taux d'œstrogène, facilite la prolifération et l'effet pathogène des germes.

A partir du troisième trimestre, elle est favorisée par la compression de l'uretère par l'utérus. L'infection urinaire peut être asymptomatique, basse (cystite) et haute (pyélonéphrite) (Chaliha et al., 1999; Saidi et al., 2005). Les germes les plus souvent responsables sont les bacilles à savoir ; *Escherichia coli* 60-90%, *Streptocoque* du groupe B 1-4%, *Proteus mirabilis* 1-10% et *Klebsiella pneumonia-Enterobacter* 5-15% (Boroomand et al., 2018).

Les conséquences des infections urinaires sont :

#### **1) Sur la femme enceinte :**

L'infection urinaire est retrouvée dans 25% des accouchements prématurés spontanés (APS) et 15% des femmes ayant une bactériurie asymptomatique font une menace d'APS.

#### **2) Sur le fœtus :**

Les conséquences néfastes des infections urinaires gravidiques sur le poids de naissance et la prématurité (Mauroy et al., 1996).

### **I.3.3.2. Les infections génitales**

Les infections vaginales à bactéries pathogènes opportunistes pendant la grossesse concernent essentiellement les surinfections à streptocoques *B*, à entérobactéries et à anaérobies des ectopions étendus du col. Les maladies sexuellement transmissibles sont peu fréquentes pendant la grossesse.

L'infection à *Trichomonas vaginalis* et les mycoses sont sans grandes conséquences. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* peuvent être à l'origine d'infections oculaires du nouveau-né et d'endométrites et salpingites du post partum.

De plus, elles peuvent causer une pollakiurie, une dysurie et des leucorrhées purulantes. La dissémination de l'infection peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré (Menard & Bretelle, 2009).

### **I.3.3.3. La listériose**

La listériose est une maladie infectieuse qui se transmet par la consommation de viandes, de charcuteries ou encore de croûtes de fromages à pâte molle, infectées par la *Listeria monocytogene* (*Lm*). Cette bactérie, très résistante au froid, est capable de se multiplier dans les réfrigérateurs, à +4 °C, mais elle est sensible à la chaleur.

La *Listeria monocytogenes* est une bactérie ubiquitaire qui peut être trouvée dans le sol, les réseaux hydriques, sur les légumes ainsi que dans le tractus intestinal des animaux et de l'homme sous forme de portage asymptomatique (Mahieddine, 2007).

Les personnes dont le système immunitaire est perturbé, sont les plus affectés par la listériose. Il s'agit notamment des femmes enceintes et de leur fœtus ou de leur nouveau-né (Dumas, 2007).

La listériose affectant le nouveau-né se manifeste sous forme septicémique qui peut évoluer vers une forme méningée (Dumas, 2007; Mahieddine, 2007).

Les complications sur la grossesse sont :

#### **1) Sur la femme enceinte :**

Chez la femme enceinte et surtout après le cinquième (5<sup>ème</sup>) mois, les bactéries colonisent le placenta et forment des granulomes inflammatoires. Une fièvre qui peut évoquer une grippe ou toute autre infection, une diminution des mouvements actifs fœtaux, une menace d'accouchement prématuré sévère et une fausse couche tardive sont les complications essentielles suite à une infection à *Lm* pendant la grossesse (Dumas, 2007).

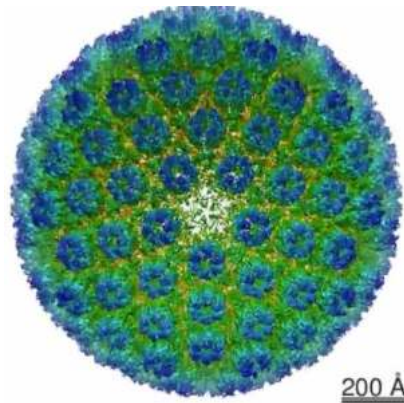
## 2) Sur le fœtus :

Elle n'entraîne pas de malformation mais le fœtus peut être contaminé par la mère (listériose fœto-maternelle). Dans ce cas, il est exposé au risque de souffrance aiguë et de mort *in-utero* (Dumas, 2007).

### I.3.4. Les infections virales

#### I.3.4.1. Le cytomégalovirus

Le cytomégalovirus humain (CMV) est de la famille des *herpes viridae*. Il possède une capacité remarquable de persister à l'état latent dans l'organisme après une primo-infection (Guitton et al., 2012). La figure I.2 illustre la structure du CMV sur microscopie électronique (Joseph et al., 2014).



**Figure I.2.** Structure du CMV sur microscopie électronique à transmission (Dai et al., 2013).

Lors d'une vérimie maternelle, la transmission materno-fœtale *in-utero* est hématogène transplacentaire. Le placenta est toujours infecté avant le fœtus. Il est le siège d'une véritable pathologie qui associe des phénomènes de villite, de fibrose et de nécrose (Mélinda-Bénard, 2014).

La vérimie maternelle peut faire suite à une primo-infection ou à une infection secondaire. En cas de primo-infection maternelle, la transmission au premier trimestre est de l'ordre de 30%, de 45% au deuxième trimestre et de 75 à 80% au troisième trimestre.

Le diagnostic d'une infection à CMV chez la femme enceinte se pose devant la présence de symptômes évocateurs, essentiellement la présence d'un syndrome fébrile avec une asthénie et une rhinite. Sur le plan biologique, peut apparaître une hyperlymphocytose et une élévation du taux des transaminases hépatique (Yinon et al., 2018).

Les conséquences de l'infection à CMV sont :

**1) Sur la femme enceinte:**

Chez la femme enceinte le CMV est responsable des atteintes neurologiques (encéphalite, convulsions), des atteintes hépatiques (hépatite ictérique ou granulomateuse), des atteintes pulmonaires (pneumopathies) et des manifestations cardiaques qui se traduisent par des myocardites (Guitton et al., 2012).

**2) Sur le fœtus :**

Le CMV est responsable de mort fœtale *in-utero*. En effet, Iwasenko et al. (2011) ont montré que 15% des fœtus étaient infectés à CMV (Iwasenko et al., 2011). Une hypotrophie, des signes d'atteinte du système nerveux central (SNC) peut se traduire par des malformations (microcéphalie) et une encéphalite.

Lorsque l'infection survient avant 18 semaines de gestation, on peut observer des cas de lissencéphalie avec un cortex fin, une hypoplasie cérébelleuse, une ventriculomégalie ainsi que des calcifications périventriculaires et un retard de myélinisation (Lanari et al., 2012) ou des séquelles neurosensorielles tardives et des cardiomyopathies.

L'atteinte rénale se manifeste par oligoamnios (Guitton et al., 2012). Au niveau digestif, l'entérocolite se manifeste par un intestin hyperéchogène. Une hépatosplénomégalie avec une éventuelle ascite est le témoin d'une hépatite cholestatique avec insuffisance hépatique (Benoist et al., 2008).

**I.3.4.2. La rubéole**

La rubéole est une maladie éruptive contagieuse bénigne. Le virus se transmet par voie respiratoire. Le virus de la rubéole a été isolé en 1962. Il s'agit d'un virus à ARN de 58 nm appartenant à la famille Togaviridae, du type *Rubivirus* dont il n'existe qu'un seul type sérologique.

Le diagnostic d'une infection rubéolique repose principalement sur la sérologie. Pour effectuer un diagnostic sérologique correct, il convient de connaître la cinétique des anticorps (AC). Les Ac rubéoliques de classe IgG sont détectés par Enzyme Linked Immunosorbent asSAy (ELISA). La sérologie de la rubéole est obligatoire au début de la grossesse (détection des IgG tardifs et des IgM précoces) (Picone & Grangeot-Keros, 2005).

L'infection congénitale se produit par passage transplacentaire du virus, contemporain de la virémie maternelle (Donaldson, 2020).

Les conséquences sur la grossesse sont :

**1) Pour la femme enceinte :**

La principale manifestation rubéolique est l'éruption maculaire prurigineuse. Elle peut être précédée d'une hyperthermie, céphalées, conjonctivites, arthralgies et des adénopathies multiples. Pendant la virémie maternelle il arrive que le placenta soit infecté. L'histologie montre des plages de syncytiotrophoblastes nécrotiques, des dommages vasculaires de l'endothélium et une infiltration des membranes placentaires (Adewumi et al., 2012). Il semble très probable que la rubéole contractée pendant le premier trimestre de la grossesse soit une cause d'avortement, de prématurité et/ou de mise au monde d'un bébé mort-né (Donaldson, 2020).

**2) Pour le fœtus :**

Les complications fœtales dépendent de l'âge gestationnel lors de l'infection maternelle. Selon Miller et al, lorsque l'infection maternelle a lieu avant la onze (11<sup>ème</sup>) SA. Le risque d'anomalie fœtales est de l'ordre de 90% ; la fréquence augmente pour atteindre 100% en fin de grossesse (Miller et al., 1982).

Certaines manifestations cliniques de la rubéole peuvent être permanentes comme la cataracte, la surdité unilatérale ou bilatérale, les maladies cardiovasculaires congénitales (la tétralogie de Fallot, la coarctation de l'aorte, la malformation d'Ebstein...), les atteintes du système nerveux centrales (arriération mentale, dysfonction cérébrale, des troubles de comportement...) (Boucoiran & Castillo, 2018).

Le tableau I.3 représente la fréquence de l'infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de la grossesse.

**Tableau I.3.** Fréquence de l'infection congénitale après rubéole maternelle (Miller et al., 1982).

Stade de grossesse (SA)	Nombre d'enfant examinés	Enfants infectés n (%)
<11	10	9 (90)
11-12	6	4 (64)
13-14	18	2 (67)
15-16	36	17 (47)
17-18	33	13 (39)
18-22	59	20 (34)
23-26	32	8 (25)
27-30	31	11 (35)
31-36	25	15 (60)
>36	8	8 (100)

### I.3.4.3. La toxoplasmose

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite induite par un protozoaire intracellulaire obligatoire, *Toxoplasma gondii*. Elle peut avoir des conséquences graves en cas d'infection en cours de grossesse.

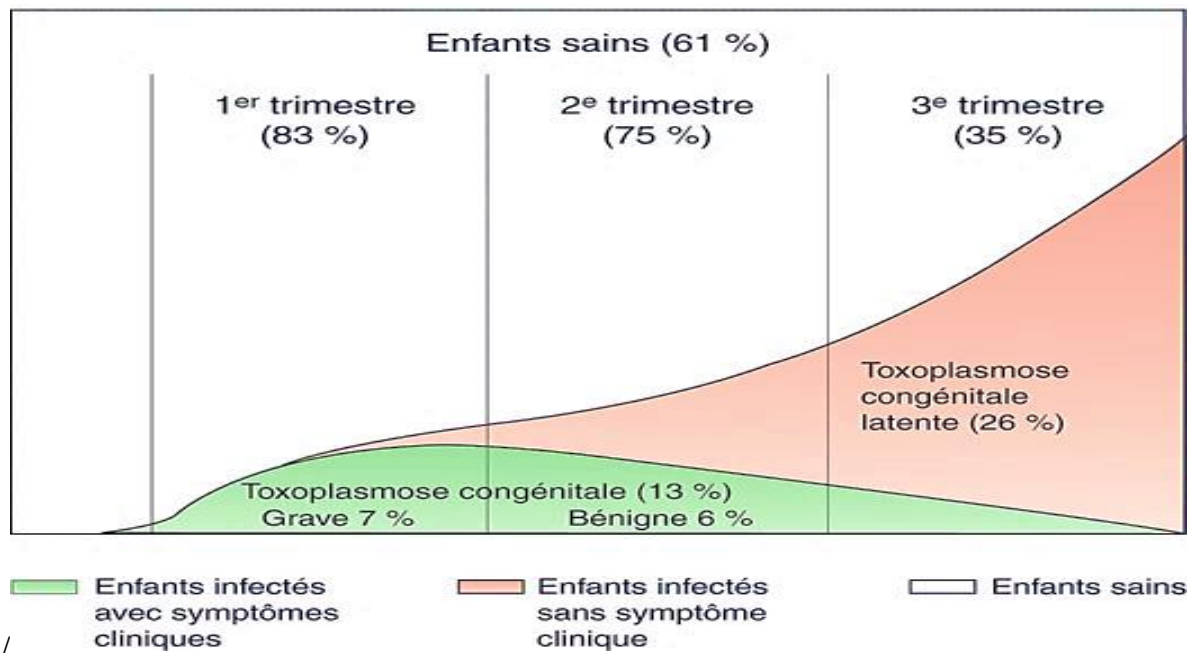
Le risque de transmission croît avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection maternelle. Il passe de 6% à treize (13) SA, à 40% à vingt-six (26) SA et enfin 72% à trente-six (36) SA (Dardé & Peyron, 2014).

Les principaux modes de contamination humaine se font :

- Par les aliments souillés par les déjections de chat toxoplasmé ;
- Par la consommation de viande d'animaux parasités contenant les kystes ;
- *In-utero* par passage transplacentaire du parasite au cours de la parasitémie maternelle (Mandelbrot, 2020).

L'infection toxoplasmique au cours de la grossesse peut être transmise au fœtus et entraîner une toxoplasmose congénitale (TC). Le diagnostic sérologique est fait par la technique ELISA pour la recherche des Immunoglobulines IgG et IgM antitoxo-plasmiques et l'étude de l'avidité des IgG (Dardé & Peyron, 2014; Mandelbrot, 2020). L'infection parasitaire à *T. gondii* peut être diagnostiquée directement par PCR, hybridation, isolation et par techniques histologiques (identification du parasite au moyen de colorations et visualisation au microscope) (Mandelbrot, 2020; Remington & Klein, 2011).

Le risque de transmission est présent en cas de séroconversion en cours de grossesse, le risque de transmission et la gravité de l'infection évoluant inversement en fonction du terme de la grossesse. En cas de séroconversion en début de grossesse, le risque de transmission est faible (< 5%) mais la maladie est grave ; en fin de grossesse, le risque est élevé (> 70%) mais l'infection est bénigne ou latente (Figure I.3).



**Figure I.3.** Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale.

Chez la femme enceinte, la toxoplasmose peut être caractérisée par certains symptômes se manifestant généralement par un gonflement des ganglions éventuellement accompagné d'une fièvre, de maux de gorge ou de tête, de fatigue et de douleurs musculaires.

L'atteinte fœtale est d'autant plus sévère que la contamination survient tôt dans la grossesse, avec un risque important de malformations au premier trimestre, notamment d'hydrocéphalie, de fausse couche et de mort *in-utero*. Elle est souvent pluriviscérale, associant diversement hépatomégalie, ictère et purpura (Dardé & Peyron, 2014; Mandelbrot, 2020).

#### I.3.4.4. L'anémie

L'anémie est définie par une baisse du taux d'hémoglobine c'est-à-dire inférieure à 12 g/dl chez la femme (Lansac et al., 2005). L'anémie est l'une des pathologies les plus fréquentes en obstétrique, elle exprime donc une carence en fer qui en est la cause dans 90% des cas. Selon l'OMS, 51% des femmes enceintes présentent une anémie, pays développés et pays en voie de développement confondus (Legroux, 2010).

Au cours de la dixième semaine de grossesse, les volumes érythrocytaires et plasmatiques augmentent. Les valeurs de l'hémoglobine et hématocrite subissent une diminution relative, due à l'augmentation du volume plasmatique.

### **I.3.5. Les métrorragies**

Les métrorragies du premier trimestre de la grossesse sont des saignements provenant du vagin entre la quatrième (4<sup>ème</sup>) et la douzième (12<sup>ème</sup>) SA. Les causes de ces saignements peuvent être utérines, vaginales ou cervicales.

Il a été montré que les métrorragies du premier trimestre de la grossesse ont un impact sur le déroulement de la grossesse en cours. Il semble qu'elles augmentent le risque de prématurité entre la trente-deuxième (32<sup>ème</sup>) et la trente-sixième (36<sup>ème</sup>) SA.

Par ailleurs, la mortalité périnatale est élevée ainsi que le pourcentage de fœtus de petit poids à la naissance (Larrieu-sans, 2013).

### **I.3.6. La mort fœtale *in-utéro* et fausse couche**

La fausse couche spontanée est un arrêt spontané de la grossesse avant le terme de la douzième (12<sup>ème</sup>) et la quatorzième (14<sup>ème</sup>) SA. La fausse couche tardive est l'expulsion d'un fœtus vivant avant l'entrée en travail, au-delà du premier trimestre et avant vingt-deux (22) SA ou avec un poids fœtal inférieur à 500 g.

La mort fœtale *in-utero* est l'absence de l'activité cardiaque fœtale au-delà de quinze (15) SA. Plusieurs facteurs étiologiques entrent dans la perte fœtale, à savoir ; la prééclampsie est responsable d'une augmentation de la mortalité fœtale à partir de vingt-quatre (24) SA (Haddad et al., 2006) ; les étiologies infectieuses (*listériose, toxoplasmose, CMV, syphilis*) ; les étiologies métaboliques comme le diabète, la cholestase hépatique (Lacroix, 2009) ; l'anémie par alloimmunisation fœto-maternelle ; l'anémie par hémorragie fœto-maternelle ; l'anémie par infection virale à *parvovirus* B19 (Mercuzot, 2016).

Une hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse. Cette anomalie conduit à augmenter le risque de mortalité fœtale, des étiologies annexielles comme les anomalies funiculaires : cordon plus long, grêle avec un excès de spiralisation et des zones de dilatation ou de striction, la maladie des brides (De La Calle et al., 2003), les malformations fœtales principalement les anomalies du SNC et les malformations cardiaques représentent entre 10% et 18% des causes de mortalité fœtale (Heinonen & Kirkinen, 2000).

### **I.3.7. La grossesse prolongée**

Selon l'OMS et la Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens (FIGO), lorsqu'une grossesse dépasse quarante-deux (42) SA révolues (294 jours), elle est définie comme une grossesse prolongée.

Dans ce cas, la morbidité et la mortalité périnatale deviennent accrues et non négligeables, faisant donc de ces grossesses une situation à haut risque (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014). Il y a une majoration des inductions du travail, des césariennes et des extractions instrumentales pour des suspicions de souffrance fœtale ou de dystocie. Un risque d'hémorragies *post-partum*, d'endométrites ou de maladies thromboemboliques peut aussi survenir (Olesen et al., 2003).

Autres conséquences fœtales qui se présentent :

- ***Syndrome de post-maturité :***

Une hypotrophie témoignant d'une altération métabolique ancienne ; une déshydratation avec une diminution de la graisse sous-cutanée ; une peau sèche, fripée ; un allongement des phanères et une possible hypoglycémie (Guegan, 2011).

- ***Hypoxie périnatale :***

L'asphyxie périnatale est accrue chez les nouveau-nés post-matures. Cette souffrance fœtale est entre autres expliquée par différents mécanismes comme l'insuffisance placentaire et les anomalies de la circulation funiculaire, notamment en cas d'oligoamnios (Hilder et al., 1998).

- ***Mortalité périnatale :***

Les risques de mort fœtale et néonatale précoces demeurent présents tout au long de la grossesse et augmentent progressivement à partir de la trente-septième (37<sup>ème</sup>) SA. Globalement, ce risque de mortalité périnatale est multiplié par deux entre quarante (40) et quarante-deux (42) SA (Gordon C.S, 2001).

- ***Macrosomie fœtale :***

Dans les grossesses prolongées, la croissance est le plus souvent poursuivie. Cela se traduit par une augmentation du poids de naissance moyen pour 10% des nouveau-nés nés entre trente-huit et quarante SA ; ce nombre passe à 20% entre quarante-trois et quarante-quatre (44) SA. La multiparité associée augmente l'incidence de la macrosomie (Hilder et al., 1998).

Durant la période de grossesse, plusieurs complications et problèmes peuvent survenir. L'une des complications majeures est la fausse couche : on estime qu'environ 15% à 20% des grossesses reconnues cliniquement se terminent par une fausse couche spontanée.

Autre complication majeure est la mort fœtale au deuxième trimestre, résultant le plus souvent d'autres étiologies comme les troubles endocriniens, les infections, les anomalies anatomiques de l'utérus, les facteurs immunologiques et autres. Bien que les anomalies chromosomiques soient plus fréquentes en début de grossesse, elles le sont beaucoup moins à terme.

Le présent chapitre a également appréhendé les différents risques qui peuvent affecter la période de grossesse et exposer au danger la vie de la femme enceinte et de son enfant à naître. En effet, dans le cadre de la stratégie mondiale pour la santé de la femme, de l'enfant et de l'adolescent (2016-2030) (ONU, 2016) et dans le cadre de l'objectif visant à mettre un terme à la mortalité maternelle évitable, l'OMS collabore avec ses partenaires afin de préserver la vie de la femme enceinte et des nouveau-nés contre les risques de grossesse (fausses couches et malformations).

Néanmoins, la nutrition de la femme enceinte reste un défi, principalement dans les pays en voie de développement, dont plus de la moitié se situe en Afrique sub-saharienne, près d'un tiers en Asie du Sud et davantage dans des régions instables et plongées dans des crises humanitaires.

La déficience de certains nutriments et vitamines peut affecter la période de grossesse. Cette problématique est étudiée dans le chapitre suivant qui est consacré à la nutrition maternelle, besoins et apports nutritionnels conseillés.

# CHAPITRE 2

NUTRITION

MATERNELLE

De tout temps, la nutrition de l'être humain a constitué un besoin biologique capital pour vivre ou survivre. Par ailleurs, la qualité de la nutrition a toujours été perçue comme un facteur de bien-être et de bien portance physique et psychique des individus.

La qualité de la nutrition a toujours été intimement associée au statut social de la personne. La médecine et ses sciences connexes, telles que la biologie et les recherches scientifiques associées, ont mis en évidence la corrélation directe entre la nature et la qualité de la nutrition et de nombreuses pathologies et risques pour la santé.

La nutrition humaine est très variée de par sa nature et ses sources. Cependant, le problème réside dans sa disponibilité et son accessibilité qui sont très souvent liées et associées au niveau de vie des sociétés et des nations. C'est pour cette raison que la géographie de nombreuses maladies se superpose à celles des pays à faibles revenus.

A chaque étape de la vie est associée une alimentation adaptée, du nourrisson au jeune adulte où la croissance nécessite des apports journaliers importants, alors qu'à contrario, les personnes âgées perdent l'appétit avec les années.

Et qu'en est-il plus spécifiquement de la femme enceinte. Mange-t-elle différemment, mange-t-elle suffisamment pour deux. Quelle est l'influence des régimes alimentaires spécifiques sur sa santé, comme ceux qui excluent un ou plusieurs aliments, que ce soit pour des raisons culturelles, religieuses ou par goût ou choix personnel.

L'état nutritionnel de la mère, pendant la période pré-conceptionnelle et la grossesse, a un impact désormais avéré sur le développement et la croissance du fœtus. Même en l'absence de carence nutritionnelle sévère, la capacité d'adaptation de l'organisme permet à la mère de mener à bien une grossesse quelles que soient les conditions nutritionnelles, néanmoins cette capacité a ses limites. En effet, les répercussions de la nature de la nutrition sur le devenir de la grossesse et sur l'état de santé du nouveau-né sont établies.

Des études ont permis de mettre en évidence l'importance pour les femmes de bénéficier de conseils nutritionnels et d'avoir une alimentation optimale dès la période de procréation (Apfelbaum & Romon, 2009). D'ailleurs, l'OMS a identifié plusieurs domaines d'action dont le principal est de favoriser un départ sain dans la vie en promouvant une nutrition adéquate et une alimentation sûre des femmes enceintes afin d'améliorer la santé maternelle, ceci ayant permis entre 1990 et 2015 de réduire de trois quarts son taux de mortalité.

Ainsi, l'une des mesures majeures est de favoriser une nutrition optimale du fœtus en veillant à une bonne nutrition maternelle avant même la conception.

La croissance fœtale nécessite l'apport régulier de nutriments parfaitement quantifiés, fournis par l'alimentation maternelle. Les apports conseillés contribuent au bon déroulement de la grossesse et de sa terminaison.

En effet, les carences d'apport peuvent entraîner, en cas de déséquilibre manifeste, des anomalies du développement fœtal. La formation du SNC, cérébral en particulier, y paraît particulièrement sensible, les déficiences d'origine nutritionnelle n'étant pas toujours récupérables en post-natal (Ayoubi et al., 2012).

Dans ce contexte, nous allons nous concentrer dans ce chapitre sur la nutrition de la femme enceinte, ses besoins et les apports conseillés pour une meilleure santé, non seulement pour la mère, mais aussi pour l'enfant à naître. A noter que les recommandations nutritionnelles sont connues par un grand nombre de spécialistes qui activent dans le champ général de la santé.

## **II.1. Besoins et apports nutritionnels conseillés**

Pendant la grossesse, les besoins nutritionnels des femmes sont encore plus importants. En effet, en plus des apports qui sont nécessaires aux mères, celles-ci doivent également nourrir le fœtus via le placenta, auquel le fœtus est relié par le cordon ombilical. Rajoutant à cela la préparation des seins à la lactation.

Pour ces raisons, l'état de grossesse implique des changements majeurs dans la qualité de l'alimentation pour l'adéquation nutritionnelle (Bianchi, Mariotti, et al., 2016) et des mises à jour basées sur les préoccupations, les attitudes, les croyances et les pratiques nutritionnelles (Bianchi, Huneau, et al., 2016).

Une attention particulière a été accordée aux études liées à la nutrition pendant la grossesse montrant que le régime maternel doit répondre aux besoins de la mère et du fœtus en croissance. Ce régime doit également fournir tous les éléments nécessaires au développement de l'ovule fécondé en un fœtus viable pour devenir un bébé.

Ainsi, il est impératif que les femmes enceintes soient sensibilisées et accompagnées dans l'apprentissage des bonnes pratiques nutritionnelles afin de leur assurer une alimentation saine pendant leur grossesse (Lee et al., 2016) et intégrer les soins personnels à leur mode de vie (Buck Louis et al., 2016; Duke et al., 2017; Laurenzi et al., 2020) pour éviter les issues tragiques de la grossesse.

En effet, la carence de certains nutriments ou malnutrition, telle que les micronutriments (fer, folate, iode, vitamine D, calcium, vitamine B12, etc.). (Gernand et al., 2016) ou les macronutriments (protéines, lipides, glucides, etc.) peut entraîner l'apparition de pathologies

comme ; l'anémie, les maladies rénales ou d'autres situations critiques pour la mère et l'enfant à naître.

Le fer, par exemple, affecte la santé rénale de la femme enceinte comme l'indiquent les études de (Esposito et al., 2020; Reyes-López et al., 2020; Van-Swelm et al., 2020) et a un impact sur le poids à la naissance (Luyckx & Brenner, 2015). Les femmes enceintes atteintes de maladies rénales ont des défis nutritionnels à relever pour éviter des effets indésirables (Esposito et al., 2020; Reyes-López et al., 2020), la carence en vitamine B12 qui induit un stress du réticulum endoplasmique (RE), la mort cellulaire et d'autres maladies (Ghemrawi, 2013).

Une carence en folate (B9) provoque principalement des troubles hématologiques et peut entraîner une glossite, une diarrhée, une dépression, une confusion, une anémie et des anomalies du tube neural fœtal et du cerveau. Il est donc, fortement recommandé que toute femme qui envisage une grossesse augmente sa consommation de folate en complément alimentaire avant et pendant la grossesse (Douglas Wilson et al., 2015).










Le tableau II.1 représente l'apport quotidien de sécurité pour certains nutriments pour la femme active en âge de procréer (FAO-OMS, 2001).

Comme on peut le constater, les recommandations pour les femmes enceintes sont comparables aux recommandations pour les femmes en âge de procréer et non enceintes. Lors du premier trimestre, les portions recommandées sont les mêmes pour les deux catégories puis elles augmentent au fur et à mesure que les tissus prennent de l'expansion.

**Tableau II.1.** Apport quotidien de sécurité de certains nutriments pour la femme enceinte (Picardie & Verne, 2018).

<b>Condition</b>	<b>Poids (Kg)</b>	<b>Energie (Kcal)</b>	<b>Protéine (g)</b>	<b>Fer (mg)</b>	<b>Vitamine A (µg rétinol)</b>	<b>Vitamine C (mg)</b>	<b>Folate (µg)</b>
Ni enceinte ni allaitante	55	2210	49	24-48	500	30	170
Enceinte	55	2410	56	38-76	600	30	420

En France, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) (PNNS, 2007) a mis en place une planche destinée aux femmes enceintes et allaitantes indiquant des repères de consommation simplifiés (Figure II.1).

<p><b>Fruits et/ou légumes</b></p>		<p><b>Au moins 5 par jour</b></p>
<p><b>Pain et autres aliments céréaliers, pommes de terre et légumes secs</b></p>		<p><b>À chaque repas et selon l'appétit</b></p>
<p><b>Lait et produits laitiers</b></p>		<p><b>3 par jour</b></p>
<p><b>Viandes Poissons et produits de la pêche Œufs</b></p>		<p><b>1 ou 2 fois par jour</b></p>
<p><b>Matières grasses ajoutées</b></p>		<p><b>Limiter la consommation</b></p>
<p><b>Produits sucrés</b></p>		<p><b>Limiter la consommation</b></p>
<p><b>Boissons</b></p>		<p><b>De l'eau à volonté</b></p>
<p><b>Sel</b></p>		<p><b>Limiter la consommation</b></p>
<p><b>Activité physique</b></p>		<p><b>L'équivalent d'au moins une demi-heure de marche chaque jour</b></p>

**Figure II.1.** Repères de consommation simplifiés pour les femmes enceintes (PNNS, 2007).

Il est important que la future mère comprenne que la grossesse est une occasion de manger sainement et de manière équilibrée. Une femme enceinte ne doit pas manger pour deux.

Or, malheureusement, on constate que l'enfant à naître est souvent la principale motivation pour changer le comportement alimentaire (Blin, 2018).

## II.2. Les besoins énergétiques

Un apport quotidien supplémentaire de trois-cent-cinquante (350) à quatre-cent-cinquante (450) calories additionnelles est nécessaire lors du deuxième et troisième trimestres de grossesse (Tableau II.2) (Santé-Canada, 2010).

**Tableau II.2.** Besoins énergétiques estimés en fonction de l'étape de vie (Santé-Canada, 2010).

Besoins énergétiques estimatifs (kcal/jour)	Femmes non enceintes	Grossesse
Femme de 19 à 30 ans	1900	1 <sup>er</sup> trimestre : 1900 + 0 2 <sup>ème</sup> : 1900 + 340 3 <sup>ème</sup> : 1900 + 452
Femme de 31 à 50 ans	1800	1 <sup>er</sup> trimestre : 1800 + 0 2 <sup>ème</sup> : 1800 + 340 3 <sup>ème</sup> : 1800 + 452

Ce sont des valeurs moyennes, les besoins énergétiques pouvant varier d'un individu à un autre. En effet, toutes les femmes ne commencent pas leur grossesse avec les mêmes réserves nutritionnelles. Les femmes minces, de faible corpulence auront besoin d'une plus grande quantité de calories additionnelles, afin d'éviter tout risque de souffrir de déficiences nutritionnelles, contrairement aux femmes de forte corpulence, présentant un surpoids ou une obésité au moment de devenir enceinte.

La pratique d'une activité physique adaptée, lors de la grossesse, est également un facteur de variation, l'activité physique générant des besoins énergétiques plus importants (Blin, 2018).

### II.2.1. L'hydratation

L'eau participe aux modifications physiologiques de la grossesse : augmentation du volume sanguin, constitution des tissus fœtaux et constitution du liquide amniotique.

Les apports conseillés consistent à prendre un volume de 2,5 litres d'eau par jour, 1 litre est fourni par les aliments et 1,5 litre par les boissons.

Les minéraux sont en quantités variables en fonction de l'eau choisie. Toutefois, si une femme préfère boire de l'eau en bouteille, les eaux riches en minéraux et peu riches en sodium sont préférables car adaptées à ses besoins.

### **II.2.2. Les macronutriments**

Les macronutriments sont constitués de protéines, de lipides et de glucides, ils fournissent l'énergie à l'organisme.

#### **II.2.2.1. Les protéines**

Ce sont les constituants de toutes les cellules vivantes. Elles assurent diverses fonctions au sein de ces cellules, elles ont un rôle structural, participent au renouvellement des tissus, sont également nécessaires à de nombreux processus physiologiques sous la forme d'enzymes, d'hormones ou d'anticorps (ANSES, 2007).

Les besoins protéiques sont de l'ordre de 15% de la ration énergétique. Ils sont en général couverts par les apports quotidiens. Mais manger des protéines de manière excessive est délétère pour le rein et favorise la fausse couche, une hypotrophie fœtale et l'augmentation de la prématurité (Touati-Mecheri, 2011).

Les protéines sont en grande quantité dans les produits issus de l'animal comme la viande, les poissons, le lait et les œufs, ainsi que dans leurs substituts. Les protéines végétales sont néanmoins à privilégier car moins riches en lipides que les protéines animales.

En effet, les protéines végétales ont l'avantage de présenter un équilibre et une biodisponibilité des acides aminés indispensables. Leur qualité nutritionnelle est pourtant souvent considérée comme inférieure à la qualité des protéines animales car elles ne contiennent pas tous les acides aminés essentiels. Cependant, en combinant, par exemple, des protéines végétales de différentes sources, une légumineuse et une céréale, on peut assurer un apport protéique de qualité.

En cas de déficit en protéines, on observe généralement une carence en calcium, en phosphore, en fer et en vitamines, surtout du groupe B. Cela peut provoquer l'apparition d'un œdème nutritionnel, de toxémie, d'anémie, d'atonie musculaire de l'utérus et une sensibilité aux infections.

On décrit aussi pendant la grossesse, une baisse du taux plasmatique d'acides  $\alpha$ -aminés, une diminution de la synthèse d'urée, une diminution de la transamination des acides aminés à chaîne ramifiée et un renouvellement constant de protéines de poids spécifiques ; autant de changements permettant le maintien des réserves d'azote et une augmentation de la synthèse protéique (Zeng et al., 2017).

Lors des vingt premières semaines de grossesse, les besoins en protéines sont les mêmes que chez une femme non enceinte de 46 g/j.

Lors de la seconde moitié de grossesse, les besoins en protéines augmentent à 70 g/j en moyenne (Scott, 2001).

L'OMS a estimé les besoins protéiques de la femme enceinte à 925 g, ce qui correspond à un gain de 1,2 g/j au premier trimestre, 6,1 g/j au deuxième trimestre et 10,7 g/jour au troisième trimestre. Ce complément est nécessaire au développement des tissus materno-fœtaux et au fonctionnement de l'organisme maternel soumis à une prise de poids de 13,8 kg en moyenne (WHO, 2020).

L'apport protéique complémentaire est estimé aujourd'hui à environ 100 g/j (Ayoubi et al., 2012). Une supplémentation systématique n'a d'intérêt que pour les femmes ayant un régime alimentaire pauvre en protéines animales (Sachot-Kanis, 2003) puisqu'un apport insuffisant pourrait freiner la croissance maternelle alors que des apports trop importants pourraient provoquer des retards de croissance intra-utérins.

#### **II.2.2.2. Les lipides**

Les lipides ont un rôle de stockage de l'énergie sous forme de triglycérides et également un rôle structural pour les membranes sous forme de phospholipides (Cyr, 2011).

Ils sont repartis en deux classes, les lipides insaturés et les lipides saturés.

##### **- Les lipides insaturés :**

Les AG insaturés possèdent une ou plusieurs doubles liaisons, qui sont en position cis (Gerhard & Duell, 1999) :

##### **- Acides gras mono insaturés :**

Ils ne possèdent qu'une double liaison, les acides gras (AG) Oméga 9 font partie de cette famille.

##### **- Acides gras poly insaturés :**

Ils possèdent plusieurs doubles liaisons. Ces AG sont essentiels, ils ne sont pas synthétisés par le corps humain, l'AG Oméga 6 et l'AG Oméga 3 sont donc des AG essentiels (Arion et al., 1975).

##### **- Les lipides saturés :**

Ces AG ne possèdent aucune double liaison ; ils sont indispensables pour le corps humain mais à consommer avec modération en raison de l'augmentation du LDL cholestérol ou de la lipoprotéine que ces lipides provoquent, paramètres athérogènes (Cowett, 1998).

Les lipides insaturés sont à privilégier, ils sont source d'AG essentiels (Oméga 3 et Oméga 6). Ces AG ne sont pas fabriqués par le corps, il est donc essentiel d'en consommer.

La prise de poids de la mère est principalement due au dépôt de lipides. Au cours de la grossesse, il existe une hyperlipidémie physiologique globale - sauf en HDL (High Density Lipoproteins) - non liée aux modifications de l'alimentation.

Dès le deuxième trimestre, le taux des triglycérides s'élève notablement de 50 à 100%. Cette élévation se poursuit jusqu'au terme, pour atteindre des valeurs trois à quatre fois supérieures à la valeur initiale. Cette élévation est de 30% pour les LDL (Low Density Lipoproteins) au troisième trimestre.

Les lipides sont indispensables au bon développement du fœtus, leur consommation est nécessaire mais à avec modération. Ils représentent 40% des besoins énergétiques d'une femme lors d'une grossesse. Les recommandations en AG poly-insaturés sont de 250 mg quotidien (Allen et al., 1990).

Les lipides polyinsaturés s'accumulent dans le tissu adipeux maternel pendant les deux premiers trimestres de grossesse et sont complètement reversés au fœtus, qui met en réserve une grande partie, entre la trente-cinquième et la quarantième semaine (AFSSA, 2007; Blin, 2018). Ce transfert materno-foetal d'acides gras via le placenta atteint son rythme maximum en fin de grossesse. Il est probable qu'il dépasse ce que l'alimentation peut fournir pour un certain nombre de femmes.

Il existe peu de données concernant l'impact du contenu en lipides et en acides gras de l'alimentation de la femme enceinte sur le développement fœtal. Les carences en acides gras polyinsaturés (acides linoléique et dérivés, notamment l'acide docosahexanoïque (DHA)) peuvent avoir des répercussions graves sur le développement du système nerveux central (SNC) du fœtus, compte-tenu des faibles réserves d'acides gras essentiels en n-3 dans l'organisme (Touati-Mecheri, 2011).

Le fœtus a besoin d'un transfert de lipides de moins de 20 g par semaine de vie intra-utérine mais il a besoin de plus de 600 grammes à terme lorsque le transfert materno-foetal est maximal. Or, le DHA est indispensable au bon développement du cerveau du fœtus et nécessaire pour construire les réserves adipeuses. Lors du troisième trimestre, le fœtus a besoin d'accumuler 50 mg de DHA par jour (Blin, 2018).

Les sources des acides gras sont résumées dans le Tableau II.3.

**Tableau II.3.** Sources des acides gras (Ayoubi et al., 2012).

Acides gras	Sources
Oméga 9, lipides mono insaturés	Amandes, l'avocat, les olives et l'huile d'olive.
omega 6, AG poly insaturés	L'huile de maïs, de tournesol et l'huile d'arachide.
Oméga 3 et AG poly insaturés	Poissons gras (saumon, maquereau, sardine), les fruits de mer (moules et huîtres), les graines de lin ainsi que dans son huile, dans le soja, les noix et dans certaines algues.
Lipides saturés	Gras animal dans la viande, le beurre ou la crème, les huiles tropicales comme l'huile de palme et de coco.
Lipides trans	Viande ou produits laitiers.

### II.2.2.3. Les glucides

Les glucides sont considérés comme des combustibles de la machine humaine. Ils apportent de l'énergie essentielle à la mère et au fœtus. Pendant la grossesse, le métabolisme glucidique est modifié.

L'hyperinsulinisme des deux premiers trimestres permet la constitution de réserves énergétiques maternelles sous forme de tissu adipeux. Au troisième trimestre, apparaît une insulino-résistance par hormone lactogène placentaire favorisant le développement fœtal. La diminution du seuil de réabsorption rénale explique la glycosurie fréquemment constatée.

Le glucose, suivant une diffusion transplacentaire facilitée, va profiter au fœtus qui ne dispose pas de matériel enzymatique permettant la néoglucogénèse (Touati-Mecheri, 2011). Le fœtus utilise principalement le glucose comme carburant énergétique (Dorr, 2008).

Un apport quotidien est donc indispensable. Pour ce faire, les glucides complexes sont privilégiés afin d'éviter une hyper-insulinémie responsable d'une hypotrophie fœtale (Sachot-Kanis, 2003).

Ces glucides simples ajoutés vont être retrouvés dans les boissons sucrées, les friandises, les desserts lactés, la plupart des biscuits, les viennoiseries et le chocolat. Même si les glucides sont en général mal perçus par les patientes, à tort, ils doivent représenter 50% des apports quotidiens, les glucides dits simples étant à limiter afin de privilégier les glucides complexes.

Le tableau II.4 illustre les différences de besoins journaliers de macronutriments entre les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes (Dorr, 2008).

**Tableau II.4.** Différences de besoins journaliers de macronutriments (Dorr, 2008).

<b>Macronutriments</b>	<b>Femme en âge de procréer</b>	<b>Femme enceinte</b>
Protéines	50 à 65 g	60 à 70 g
Lipides	60 à 70 g	70 à 75 g
Glucides	225 à 250 g	250 à 300 g

### II.2.3. Les micronutriments

La grossesse est une période d'adaptation métabolique intense visant à maintenir l'homéostasie maternelle en répondant aux besoins du fœtus. Les micronutriments représentent les différents minéraux et vitamines nécessaires. Ils n'ont pas de rôle énergétique.

#### II.2.3.1. Besoins en minéraux et oligoéléments

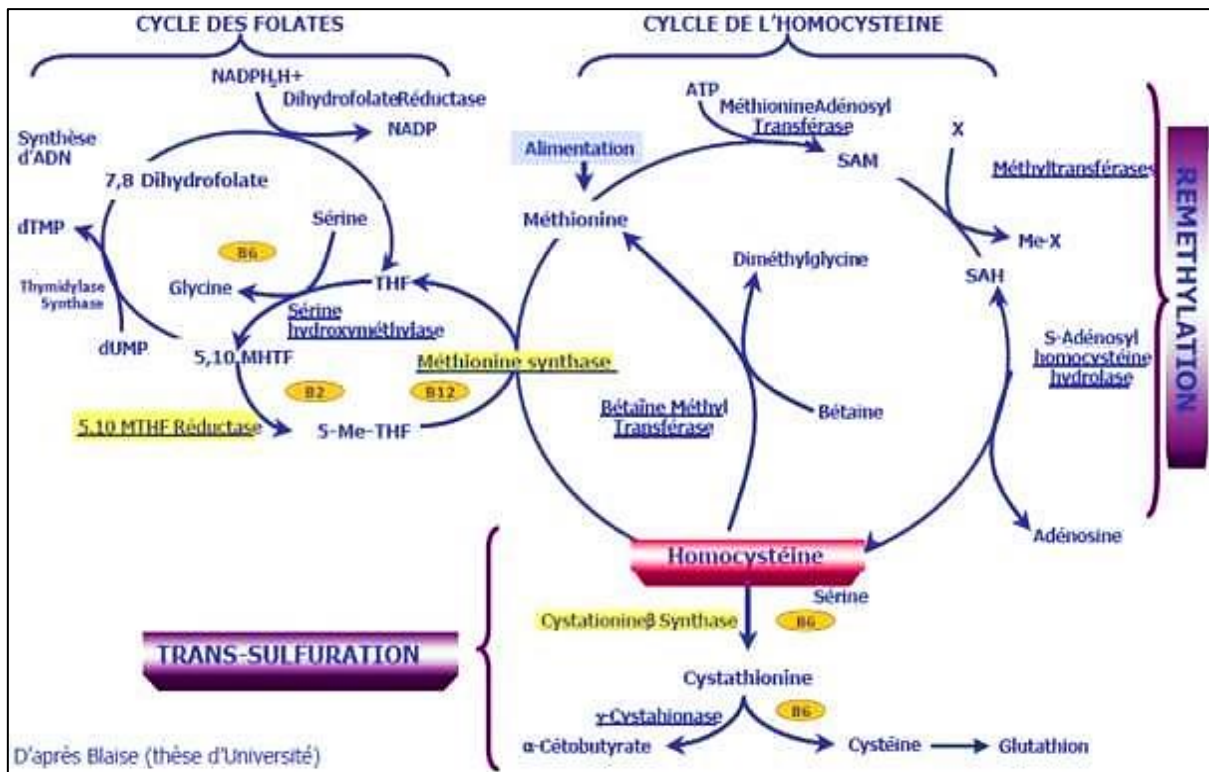
##### a) Le fer

Le fer est un nutriment essentiel. Il joue un rôle dans la synthèse de l'hémoglobine, qui transporte l'oxygène dans l'organisme, et de la myoglobine. Le fer est impliqué dans l'érythropoïèse, le métabolisme de la peau et des muqueuses, la lutte contre l'infection, le fonctionnement musculaire et la croissance cellulaire (Azami, 2013).

Dans les aliments, il en existe deux formes :

- Le fer héminique : présent uniquement dans les viandes (ex. : bœuf de 1,5 à 3 mg/75 g cuits), les poissons (ex. : sardine 2 mg/75 g cuits, saumon ou truite de 0,5 à 1 mg/75 g cuits) et fruits de mer (ex. : moules de 5 à 7 mg/75 g cuits),
- Le fer non héminique : présent dans les aliments d'origine animale et ceux d'origine végétale (Tofu de 2 à 7 mg, 175 ml de légumineuses de 2 à 6,5 mg, 125 ml d'épinards de 1 à 2 mg, 125 ml de noix ou d'arachides de 0,5 à 2 mg, 30 g de céréales froides enrichies en fer 4 mg). Le fer héminique est mieux absorbé par l'organisme que le fer non héminique.

La figure II.2 représente le cycle de l'homocystéine (ou méthionine), le cycle des folates, et la voie de trans-sulfuration (Ghemrawi, 2013).



**Figure II.2.** Le cycle de l'homocystéine, des folates et la voie de trans-sulfuration (Ghemrawi, 2013).

THF: Tétrahydrofolate; DHF: Dihydrofolate; MTHF: Méthylène-THF; MeTHF: Méthyl-THF; SAM: S-Adénosylméthionine; dUMP: Désoxyuracile-monophosphate; dTMP: désoxytymidine-monophosphate; SAH: S-Adénosyl-homocystéine; FAD: Flavine-Adénosine dinucléotide; NADP: Nicotinamide-Adénine-dinucléotide phosphate.

Les besoins en fer lors de la grossesse augmentent en raison des changements physiologiques et des besoins, à savoir :

- La croissance fœtale : afin de permettre au fœtus d'emmagasiner suffisamment de fer dont il aura besoin lors de ses six premières années de vie et l'augmentation du volume sanguin donc de la masse d'hémoglobine (Cyr, 2011).
- L'augmentation de l'absorption intestinale du fer et le développement placentaire (PNNS, 2007).

L'apport nutritionnel conseillé, pour une femme en âge de procréer est de 16 mg/j. Pour une femme enceinte, l'apport est fixé à 27 mg/j. Il peut être difficile d'atteindre ces 27 mg uniquement par l'alimentation (Cyr, 2011).

Les femmes enceintes constituent un groupe à haut risque de carence en fer compte tenu de leurs besoins physiologiques élevés et ceci d'autant plus que la majorité des femmes enceintes débutent leur grossesse avec des niveaux de réserves en fer faibles ou nuls

(Demmouche & Moulessehoul, 2011). En Europe, 10 à 40% des femmes enceintes ont un statut martial bas mais seulement 3% des femmes enceintes présentent une anémie. Or, cette anémie par carence martiale est délétère pour le fœtus.

En cas de déficit en fer de transport, le fœtus agit en prédateur puissant en s'accaparant du fer des réserves maternelles sous forme de ferritine. A l'épuisement de ces dernières, la carence martiale se déclare. La capacité de ce système peut être comprise pour maintenir le transfert de fer au fœtus lorsque la mère a une carence en fer (Ayoubi et al., 2012). Cependant, un excès de fer présente aussi un risque d'hypotrophie fœtale.

### **b) Zinc**

Le zinc est un oligo-élément essentiel, qui joue un rôle important dans la croissance et le développement. Il participe à de nombreuses fonctions biologiques comme la synthèse protéique et le métabolisme des acides nucléiques, ces fonctions sont impliquées dans la division cellulaire. Le zinc est considéré comme un important facteur de développement et de croissance fœtale. De ce fait, les besoins en zinc sont accrus pendant la grossesse et les risques de déficits biologiques sont fréquents (Favier & Hininger-Favier, 2005).

L'importance critique du zinc en début de grossesse est mise en évidence par le fait que sa concentration est multipliée par sept dans le tissu embryonnaire entre le trente-unième et le trente-cinquième jour de gestation (Chaube et al., 1973).

### **c) L'iode**

L'iode est un oligo-élément essentiel à la prolifération cellulaire et à la formation des synapses, l'homéostasie thyroïdienne, notamment chez la femme enceinte et le fœtus.

L'iode est un substrat de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Ces dernières sont indispensables au développement fœtal, pour la croissance et le développement neurologique (Blin, 2018).

Au cours de la grossesse, les besoins en iode sont augmentés d'environ 50 µg/l en raison d'une stimulation thyroïdienne maternelle, d'une augmentation de la clairance rénale maternelle de l'iode sous l'effet de l'hyperestrogénie. Ils sont également augmentés à partir du deuxième trimestre par le passage transplacentaire de l'iode pour la synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales (Ayoubi et al., 2012).

Une femme enceinte doit consommer 200 µg d'iode par jour. Il est peut-être difficile d'atteindre l'apport nutritionnel recommandé pour l'iode uniquement par l'alimentation. Aussi,

pour éviter les carences sévères, la supplémentation en iodure de potassium peut être envisagée, elle va de 100 à 200 µg/j (S. J. Kumari et al., 2012).

Un manque d'iode a pour conséquence une hyperplasie thyroïdienne chez la mère (partiellement réversible) et une hypothyroïdémie pouvant être responsable d'anomalies du développement psychomoteur chez l'enfant. Une carence en iode est ainsi corrélée à un risque de crétinisme chez l'enfant, en plus du risque d'avortements spontanés, de mortalité périnatale, d'hypotrophie à la naissance et d'hypothyroïdie (S. J. Kumari et al., 2012).

En matière d'alimentation, l'iode (en µg/100 g de fraction comestible) se retrouve dans les mollusques, les crustacés, les poissons d'eau de mer, le fromage, le lait, charcuterie et le sel enrichi en iode. Donc, afin d'éviter tout risque de carence, les patientes doivent consommer des aliments riches en iode comme les produits laitiers, les œufs, le poisson (à l'exclusion des poissons d'eau douce) et les crustacés. Le sel iodé peut également être intéressant (Blin, 2018).

#### **d) Magnésium**

Pendant la grossesse, la magnésémie maternelle décroît progressivement pour atteindre les valeurs les plus basses au dernier trimestre, pour remonter après l'accouchement.

Bien qu'on n'ait jamais observé de carence vraie d'origine alimentaire dans la population générale, l'hypomagnésémie a été impliquée dans la survenue d'accouchements prématurés, d'avortements spontanés et de retard de croissance intra-utérin (Ayoubi et al., 2012).

#### **II.2.3.2. Besoins en vitamines**

De nombreux travaux montrent une diminution du statut vitaminique au cours de la grossesse. Les déficits peuvent être aggravés par la consommation d'alcool (vitamine B1), la consommation d'aliments riches en tanin ou en phytates (Ils perturbent l'absorption des micronutriments et des vitamines) et par une alimentation déséquilibrée (Régime végétarien (B12), végétalien (B12 et D)).

L'effet de certains médicaments tels que les antifolates ne doit jamais être oublié. Les besoins en vitamines B1, B2, B6, B12 et surtout B9 (folates) sont augmentés au cours de la grossesse. La vitamine K doit être prescrite systématiquement en fin de grossesse (20 mg/j) chez toute patiente gestante utilisant des médicaments anticonvulsivants. Le rôle de la vitamine E est moins connu (Ayoubi et al., 2012).

#### **a) Vitamine A**

Dans l'alimentation, les produits alimentaires d'origine végétale tels que les carottes, le potiron, la papaye ou l'huile de palme rouge sont des sources de provitamine A.

Les produits alimentaires d'origine animale riches en vitamine A préformée sont les produits laitiers (lait entier, yaourts, fromage), le foie, les huiles de poisson et le lait (FAO-OMS, 2001).

Pendant la grossesse, la vitamine A est indispensable à la santé de la mère comme à la santé et au développement du fœtus. En effet, cette vitamine joue un rôle important dans la division cellulaire, le développement et la maturation des organes et du squelette du fœtus, le maintien du système immunitaire chargé de renforcer les défenses contre l'infection et le développement de la vision fœtale, ainsi que dans la préservation de la santé oculaire et de la vision nocturne de la mère (Downie et al., 2005).

Ainsi, pendant la grossesse, il y a un besoin accru de vitamine A, même si la quantité supplémentaire nécessaire est faible et qu'elle est limitée au troisième trimestre de la grossesse.

Les doses de vitamine A recommandées pour la supplémentation sont généralement bien tolérées par les femmes enceintes. Cependant, la vitamine A peut devenir toxique pour la mère et son fœtus lorsque l'apport dépasse 10 000 UI par jour ou 25 000 UI par semaine (Dibley & Jeacocke, 2001).

Le  $\beta$ -carotène, un précurseur de la vitamine A, peut-être privilégié chez la femme enceinte, vu que l'excès de  $\beta$ -carotène n'est pas identifié comme source de malformations congénitales (Ayoubi et al., 2012).

### ***b) Vitamine D***

La vitamine D est indispensable dans le métabolisme du calcium, donc dans la santé du tissu osseux ainsi que des dents. Elle joue également un rôle dans la régulation de la croissance des cellules, dans l'immunité et dans le métabolisme cellulaire (Blin, 2018).

La grossesse augmente les besoins de la femme en vitamine D, surtout au troisième trimestre. Les besoins accrus sont justifiés par le transfert vers le fœtus qui doit accomplir la formation de son squelette. Le passage transplacentaire du calcium est sous la dépendance de la parathormone maternelle qui augmente en même temps l'activité d'hydroxylation rénale de la vitamine D (Corset, 2013).

La vitamine D a un rôle central dans l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux. Elle intervient également dans de nombreux autres tissus.

L'apport recommandé pour les individus âgés de 9 à 70 ans est d'au moins 400 UI (10  $\mu$ g) par jour, également lors de la grossesse.

La carence en vitamine D chez les femmes enceintes est fréquente dans toutes les populations. Elle est associée à une augmentation du risque de prééclampsie, de diabète gestationnel et de césarienne.

Les conséquences chez le nouveau-né sont; un petit poids de naissance, un risque d'hypocalcémie néonatale, de rachitisme néonatal et de développer un asthme et/ou un diabète de type I (Bui & Christin-Maitre, 2011).

La prévention de la carence en vitamine D des femmes enceintes est donc indispensable. En cas de carence avérée, une supplémentation en vitamine D à 4 000 UI par jour est plus efficace pour maintenir un taux plasmatique en 25 (OH) D suffisant ( $> 32 \mu\text{g/ml}$ ) chez les mères et leurs nouveau-nés, quelles que soient les ethnies. Aucune augmentation du risque de toxicité n'a été retrouvée à cette posologie (Abrams, 2011; Hollis et al., 2011).

Les sources naturelles de vitamine D (en UI (1 000 UI =  $25 \mu\text{g}$ )) sont : le thon rouge (75 g  $\Rightarrow$  690 UI), Saumon (75 g  $\Rightarrow$  225 à 608 UI), le lait (1 tasse  $\Rightarrow$  100 UI), la boisson au riz ou au soja (1 tasse  $\Rightarrow$  80 UI) et pour 1 jaune d'œuf  $\Rightarrow$  25 UI.

### ***c) Vitamine E***

La vitamine E a été longtemps qualifiée de vitamine de la fécondité à la suite des observations chez l'animal.

La vitamine E participe à la formation et à la structure des phospholipides membranaires en particulier dans les cellules cérébrales. En effet, étant donné son rôle antioxydant, elle pourrait prévenir la formation de substances tératogènes exogènes ou endogènes (Touati-Mecheri, 2011).

### ***d) Vitamine C***

La vitamine C, ou acide ascorbique, intervient dans les défenses contre les infections virales et bactériennes, protection de la paroi des vaisseaux et assimilation du fer.

L'acide ascorbique joue un rôle majeur dans les mécanismes d'oxydoréduction et de protection vis à vis des radicaux libres (Niki, 2018). Elle est nécessaire à la formation du cartilage, des os, des dents et à la fixation du fer (Bianchi, 2017).

Chez la femme enceinte, l'ascorbémie chute de 5%, alors que chez le fœtus, elle est 2 à 4 fois supérieure à celle de la mère. Le transfert placentaire de l'acide ascorbique se fait selon un processus actif (Ayoubi et al., 2012).

*e) Vitamine B9*

La vitamine B9, ou folate, est naturellement présente sous forme de polyglutamate. Alors que la forme monoglutamate est utilisée pour la supplémentation connue sous le terme d'acide folique. L'acide folique doit subir une cascade de réactions enzymatiques pour être transformé en sa forme active, le 5-méthyltétrahydrofolate (L-5-MTHF) essentiellement par l'enzyme clé la 5, 10-méthylènehydrofolate réductase (MTHFR). C'est aussi sa forme de transport et de stockage (Leclerc & Rozen, 2007).

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui n'intervient pas à la synthèse protéique métabolisé selon deux voies : voie de la trans-sulfuration et voie de reméthylation (Emonts, 2008).

Le taux plasmatique normal d'homocystéine, en dehors de la grossesse, se situe entre 5 et 12,5 µmol/l. Ce taux diminue de 30% dès le premier trimestre de la grossesse. L'accumulation d'homocystéine retrouvée dans le liquide amniotique et le sang du cordon serait responsable des anomalies de mal-fermeture de tube neural (MTN), précurseur de la moëlle épinière et du cerveau (Dribault, 2014). La spina bifida est une de ces anomalies : la moëlle épinière et les nerfs spinaux sont à l'extérieur du canal rachidien (Cyr, 2011).

L'association entre le dysfonctionnement de la reméthylation de l'homocystéine et le risque de grossesse avec MTN a été observée en étudiant l'homocystéine, les folates et la vitamine B12. De plus, la diminution des folates et/ou de la vitamine B12 est associée à l'augmentation de l'homocystéine et à l'augmentation de l'incidence des MTN.

Le variant MTHFR C677T induit une enzyme MTHFR ayant des propriétés thermolabiles avec globalement une diminution de son activité, induisant une augmentation de l'homocystéinémie. Le variant MTHFR C677T est donc considéré comme le facteur génétique le plus commun pour l'incidence des MTN (Brunaud, 2018).

Le folate existe dans plusieurs aliments comme : les lentilles (175 ml : ¾ tasse) de 265 à 270 mg ; les asperges et les épinards cuits (125 ml : ½ tasse) avec 120 mg ; l'avocat (½ fruit) 80 mg ; 2 gros œufs 45 mg ; brocolis et chou-fleur cru (125 ml : ½ tasse) de 30 mg ; noix, amandes, noisettes (60 ml : ¼ tasse) avec 20 à 30 mg ; le kiwi et la clémentine (1 fruit) de 20 mg.

Une carence en folate provoque principalement des troubles hématologiques. Elle peut entraîner une glossite, une diarrhée, une dépression, une confusion, une anémie et des anomalies du tube neural fœtal et du cerveau.

Ainsi, la carence en folate chez la femme enceinte accroît le risque d'Anomalies du Tube Neural (ATN : fentes labiales et anomalies des extrémités (Pellanda, 2012)), avec une estimation de 300 000 cas dans le monde avant la mise en place dans de nombreux pays de l'enrichissement obligatoire des aliments (Cardoso et al., 2019; Scott, 2001). Les études récentes soulignent que les ATN surviennent au début de la grossesse (premier mois).

**f) Vitamine B12 (cobalamine)**

La Cobalamine (Cbl) ou vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble. Elle a une structure chimique proche de l'hème, l'atome central de fer étant remplacé par un atome de cobalt d'où son nom. A l'état naturel, elle existe sous forme de cristaux ou de poudre cristalline de couleur.

La vitamine B12 est une coenzyme ubiquitaire impliquée dans un grand nombre de réactions enzymatiques intracellulaires. Il s'agit essentiellement des réactions qui aboutissent à la synthèse de l'ADN et à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine. Ce rôle physiologique explique la plupart des manifestations cliniques liées au déficit en vitamine B12 (Dribault, 2014).

La vitamine B12 est un cofacteur essentiel de conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA. L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide méthylmalonique constitue un marqueur sensible de l'état de carence en vitamine B12 (Abadie et al., 2001). L'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de maturation affectant essentiellement les cellules à multiplication rapide et donne lieu aux syndromes hématologiques et cutanéomuqueux (Dribault, 2014).

Le tableau II.5 représente les différences de besoins journaliers de micronutriments entre la femme en âge de procréer et celle enceinte (Dorr, 2008).

**Tableau II.5.** Différence de besoins journaliers de micronutriments (Dorr, 2008).

Micronutriments	Femme en âge de procréer	Femme enceinte
Fer	18 mg	25 à 35 mg
Folates	300 µg	500 µg
Iode	150 µg	200 µg
Vitamine D	400 VI	800 VI
Calcium	900 mg	1200 mg
Vitamine B12 (cobalamine)	2.4 µg/j	2.6 µg/j

Habituellement, la carence en vitamine B12 entraîne une anémie macrocytaire, normochrome, arégénérative et s'accompagne d'une anisocytose. Cette dernière est le premier signe de carence en vitamine B12. Il apparaît avant l'anémie et résulte d'un asynchronisme de la maturation du cytoplasme et du noyau (Abadie et al., 2001).

La carence en B12 induit une diminution de l'activité des enzymes Cbl-dépendante : la méthionine synthase et la méthylmalonylcoenzyme à mutase (Allen et al., 1990). Ceci entraîne une accumulation de l'acide méthylmalonique (MMA) et de l'HCY dans le sang et les urines.

Cliniquement, on retrouve des troubles neurologiques (polynévrites sensitives, ataxie, sclérose combinée de la moelle), hématologiques (macrocytose, anémie mégalo-blastique) et digestifs (glossite de Hunter) (Ghemrawi, 2013).

Il faut noter que la plupart de ces pathologies peuvent être associées également à des carences en folates combinées ou non avec une carence en vitamine B12.

Le déficit en vitamine B12 chez la femme enceinte a été évoqué comme cause très probable d'avortements à répétition par le biais de l'hyperhomocystéinémie, de prématurités et d'anomalies de développement fœtal, notamment neurologique (Serraj et al., 2010).

Chez la gestante, il a été montré une corrélation entre la carence en cobalamine et le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) (Pellanda, 2012). La vitamine B12 ou cobalamine provient uniquement d'aliments d'origine animale.

### ***g) Le calcium***

Le calcium participe à la formation et à l'entretien des os et des dents. Il intervient également dans le travail musculaire, la coagulation du sang et le fonctionnement du système nerveux (Santé-Canada, 2010).

Durant la grossesse, le fœtus a besoin de suffisamment de calcium pour la formation de ses tissus osseux, des adaptations se font dans le métabolisme du calcium maternel afin de permettre une meilleure absorption intestinale et une excrétion réduite au niveau des reins. Une adaptation du métabolisme osseux va se faire, une résorption osseuse chez la mère permettra de fournir au fœtus un flux calcique conséquent. Ces adaptations peuvent se faire uniquement s'il y a une réserve assez conséquente de vitamine D (Santé-Canada, 2010).

L'apport nutritionnel recommandé est de 1 g/j, même lors d'une grossesse. Un apport insuffisant augmente le risque de développer une prééclampsie. En effet, trois produits laitiers par jour sont conseillés pour avoir suffisamment d'apport. En revanche, pour les femmes enceintes à l'âge de l'adolescence, en pleine croissance, il est préférable qu'elles consomment

plutôt quatre produits laitiers par jour afin de couvrir leurs besoins à elles également (Santé-Canada, 2010).

La teneur en calcium dans différents aliments est comme suit : dans le lait écrémé, boisson au riz ou au soja (250 ml (1 tasse) => 320 mg) ; yaourt nature ou aux fruits (175 ml => 200 à 300 mg) ; saumon (200 à 300 mg), tofu ferme (100 g => 156 mg) ; amandes (60 ml => 100 mg) ; brocoli (125 ml : ½ tasse => 70 mg) (Santé-Canada, 2010).

La nature des régimes alimentaires et leur variété est difficile à appréhender et à classifier car ils sont contrôlés par de nombreux facteurs tels que le niveau socio-économique des pays et des personnes, le poids des traditions socio-culturelles et les goûts qui rendent cette appréhension très complexe.

Grâce aux nombreuses recherches menées sur le sujet, il est clairement établi aujourd'hui que, pendant la grossesse, ces besoins nutritionnels des femmes s'expriment doublement car le fœtus a ses propres besoins qu'il puise dans l'organisme de la mère.

Pour que la mère puisse mener à terme sa grossesse, dans des conditions normales, il est impératif qu'elle veille à mener un régime sans carences. Des déséquilibres nutritionnels atteignant des seuils critiques entraînent souvent des interruptions de grossesses ou des anomalies du développement fœtal, voire même des séquelles durables chez la mère.

La consistance des nutriments associée au régime peut être classée en deux catégories :

- ***Les macronutriments :***

Essentiellement des protéines, des lipides, des glucides..., constituent la source principale d'énergie à l'organisme. En effet, les protéines assurent le rôle essentiel de renouvellement cellulaire dans l'organisme et alimentent de nombreux processus physiologiques à caractère enzymatique, hormonal et immunitaire.

Des carences avérées en macronutriments entraînent souvent des complications notamment dans le déroulement de la grossesse.

Par ailleurs, il est important de noter qu'un apport protéique excessif semble responsable de fausse couche, d'une hypotrophie fœtale et d'une augmentation de la prématurité. Il est donc clair qu'il faut chercher le juste équilibre nutritionnel chez chaque femme enceinte.

*Les lipides* ont un rôle de stockage de l'énergie, sous forme de triglycérides transférables vers le fœtus pour compenser un éventuel apport d'acides gras polyinsaturés insuffisant. Les lipides sont indispensables au bon développement du fœtus, mais leur consommation doit s'effectuer de manière modérée.

*Les glucides* constituent le combustible de la machine humaine pour produire l'énergie dont ont besoin la mère et le fœtus. Le fœtus utilise principalement le glucose comme source énergétique.

- ***Les micronutriments :***

Minéraux et vitamines (fer, folate, iode, vitamine D, calcium, vitamine B12, ...), n'ont pas de rôle énergétique. Néanmoins, leur rôle est indispensable dans les synthèses métaboliques.

Une carence en fer, zinc, folate et certaines vitamines peut conduire à des troubles graves chez la mère et le fœtus. Ils s'expriment sous la forme d'anémie avec toutes ses conséquences de risque d'avortements ou de mortalité périnatale et d'anomalies du développement psychomoteur de l'enfant.

Quant au panel des vitamines, il est indispensable à tous les processus métaboliques humains. Une carence avérée dans le profil vitaminique de la femme enceinte entraîne la perturbation de nombreuses fonctions biologiques synthétiques et métaboliques. A des seuils critiques, ces carences se soldent par des fausses couches, des mortalités fœtales et des malformations.

**PARTIE**

**EXPÉRIMENTALE**

# III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

## III.1. Matériels

### III.1.1. Population étudiée

Une population de 904 femmes enceintes âgées entre 17 et 45 de différentes communes de la wilaya de Batna, ont été recrutées sans exclusion pour cette étude où chaque patiente après consentement a été questionnée pour collecter les informations nécessaires concernant son comportement durant la période de grossesse et les susceptibles maladies de périnatalité.

Les risques à étudier seront : les fausses couches et les malformations. Tandis que les facteurs associés en plus de l'âge et l'IMC, sont divisés en deux catégories, les pathologies ; comme le diabète, l'hypertension (HTA), l'anémie, le stress, l'insuffisance rénale, les infections et l'obésité. Ainsi que les nutriments, à savoir ; les poissons, les œufs, les boissons, les produits laitiers, les viandes, les céréales et les sucreries.

L'étude a été effectuée au niveau de :

- L'Etablissement Public Hospitalier (EPH) mère et enfant Meriem Bouatoura (les services de gynéco-obstétrique, néonatalogie et chirurgie infantile) de la wilaya de Batna,
- Les Etablissements de Proximité de Santé Publique (EPSP) mère et enfant (les services de gynéco-obstétrique, néonatalogie) au niveau des communes de la wilaya de Batna.
- Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Wilaya de Batna.

Le tableau III.1 relate toutes les statistiques des fausses couches basées sur l'âge, l'IMC, les maladies et les facteurs de nutrition. L'ensemble des données inclus 17 paramètres, couvrant l'absence (0) ou la présence (1) du risque de FC (fausse couche).

Les catégories d'Age pour les fausses couches sont ([17,20], ]20,35] et ]35,53]). Les catégories d'IMC sont ([15,25], ]25,30], ]30,35] et ]35,45]), absence (0) ou présence (1) des pathologies, à savoir ; diabète, HT (hypertension), IR (insuffisance rénale), anémie, infections, stress et le niveau de consommation des nutriments comme facteurs de risque (faible : 1, modéré : 2, élevé : 3), à savoir ; viande, poisson, œufs, PL (Produits laitiers), FL (fruits-légumes), les céréales, les sucreries et les boissons.

**Tableau III.1.** Statistiques des fausses couches dans la population étudiée.

<b>Facteur</b>	<b>Catégorie</b>	<b>Non-FC</b>	<b>FC</b>
<b>Age</b>	[17-20]	26	9
	]20-35]	434	170
	]35-53]	74	73
<b>IMC</b>	[15-25]	256	64
	]25-30]	180	91
	]30-35]	82	88
	]35-40]	16	9
<b>Diabètes</b>	0	509	235
	1	25	17
<b>HT</b>	0	428	167
	1	106	85
<b>IR</b>	0	504	236
	1	30	16
<b>Anémie</b>	0	384	187
	1	150	65
<b>Infections</b>	0	353	170
	1	181	82
<b>Stress</b>	0	170	65
	1	364	187
<b>Viande</b>	1	357	178
	2	91	48
	3	86	26
<b>Poissons</b>	1	361	167
	2	33	26
	3	140	59
<b>Œufs</b>	1	339	165
	2	100	51
	3	95	36
<b>PL</b>	1	138	71
	2	341	146
	3	55	35
<b>FL</b>	1	198	99
	2	319	141
	3	17	12
<b>Céréales</b>	1	307	147
	2	108	53
	3	119	52
<b>Sucreries</b>	1	281	132
	2	180	70
	3	73	50
<b>Boissons</b>	1	237	126
	2	207	83
	3	90	43

Le tableau III.2 contient les données des malformations fœtales basées sur l'âge, l'IMC, les maladies de périnatalité et les facteurs de nutrition. L'ensemble des données couvre l'absence (0) ou la présence (1) du risque de MF (malformation). Les catégories d'âge pour les

malformations ([17-24], ]24-34], ]34-50]), IMC, absence (0) ou présence (1) des pathologies et le niveau de consommation des nutriments considérés comme facteurs de risque.

**Tableau III.2.** Statistiques des malformations dans la population étudiée.

<b>Facteur</b>	<b>Catégorie</b>	<b>Non-MF</b>	<b>MF</b>
<b>Age</b>	[17-24]	144	1
	]24-34]	452	18
	]34-50]	151	19
<b>IMC</b>	[15-25]	314	6
	]25-30]	254	17
	]30-35]	157	13
	]35-40]	23	2
<b>Diabètes</b>	0	710	34
	1	38	4
<b>HT</b>	0	575	20
	1	173	18
<b>IR</b>	0	707	33
	1	41	5
<b>Anémie</b>	0	550	21
	1	198	17
<b>Infections</b>	0	508	15
	1	240	23
<b>Stress</b>	0	228	7
	1	520	31
<b>Viande</b>	1	512	23
	2	128	11
	3	108	4
<b>Poissons</b>	1	501	27
	2	55	4
	3	192	7
<b>Œufs</b>	1	481	23
	2	143	8
	3	124	7
<b>PL</b>	1	198	11
	2	463	24
	3	87	3
<b>FL</b>	1	281	16
	2	441	19
	3	26	3
<b>Céréales</b>	1	432	22
	2	154	7
	3	162	9
<b>Sucreries</b>	1	392	21
	2	240	10
	3	116	7
<b>Boissons</b>	1	347	16
	2	279	11
	3	122	11

---

---

### III.1.2. Questionnaire d'enquête

Le questionnaire (Annexe B) comporte une première partie qui contient les questions posées aux femmes enceintes. Les différentes données de chaque femme ont été relevées pour évaluer les facteurs de risque qui peuvent engendrer des fausses couches ou des malformations. Ces données nous permettent de :

- Identifier les femmes enceintes : regrouper les informations relatives aux femmes enceintes enquêtées (nom, prénom, âge, activité professionnelle, activité physique, poids avant et pendant la grossesse, trimestre de la grossesse, dates des dernières règles, les troubles, Tabagisme, les dégoûts et les envies liés à la grossesse).
- Connaitre l'état sanitaire des femmes enceintes enquêtées :
  - 1) Antécédents obstétricaux (gestation, parité) : nombre de grossesse à terme, prématuré, fausse couche, mort *in-utéro*, mort pendant l'accouchement et malformation.
  - 2) Renseignements médicaux personnels : Insuffisance rénale, stresse, diabète, anémie, HT, problèmes digestifs et infections (génito-urinaires, rubéole, toxoplasmose).
  - 3) Surveillance de la grossesse : clinique, échographique et biologique (bilans biochimiques et sérologiques).
- Consommation alimentaire : catégories d'aliments consommés pendant la grossesse (viande, poissons, œufs, produits laitiers, fruits et légumes, céréales, produits sucrés et boissons) et prise de suppléments (nom et nature des suppléments).

Une deuxième partie qui comporte le consentement des patientes.

## III.2. Méthodes

Les données récoltées au cours de cette étude ont fait l'objet d'une analyse statistique poussée basée sur l'influence et l'interdépendance des facteurs étudiés, en faisant appel aux méthodes statistiques décrites en aval, dans l'objectif de proposer un modèle qui pourrait servir à la prédiction des fausses couches et/ou malformations.

L'objectif du modèle prédictif est de déterminer parmi les facteurs étudiés, à savoir ; âge, IMC, maladies de périnatalité (diabète, hypertension, insuffisance rénale, anémie, infections et stress) et les nutriments (viandes, poissons, œufs, fruits et légumes, produits laitiers, céréales, sucreries et boissons), ceux associés seuls ou combinés aux risques de fausses couches et de malformations et de les prédire avant toute occurrence. La création de ce modèle nécessite la sélection des facteurs explicatifs. Cette dernière est basée sur l'étude de leur influence sur les risques en utilisant plusieurs techniques statistiques.

L'analyse statistique des données dans cette étude inclue la régression logistique, l'analyse descendante pas à pas, l'analyse des correspondances multiples (ACM) et la classification ascendante hiérarchique (CAH).

### III.2.1. La régression logistique et multinomiale

La régression logistique constitue le point de départ historique et méthodologique de toute la modélisation explicative. Ce modèle a été proposé par Francis Galton dans son ouvrage « Natural Inheritance » publié en 1889, sous le terme « régression » (Lejeune, 2010).

Les facteurs (variables explicatives) dans cette étude à savoir, l'âge, l'IMC, le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections et le stress, les viandes, les poissons, les œufs, les produits laitiers, les céréales, fruits et légumes, les sucreries et les boissons, suffisamment liés aux risques de fausses couches et de malformations (variables à expliquer) sont ensuite retenus dans le modèle.

Il s'agit en général de tous les facteurs dont le niveau de signification est inférieur à 0,20 (c'est-à-dire avec une *valeur-p* < 0,20). Ce seuil de 0,20 tel qu'il est généralement utilisé dans les statistiques, permet d'écarter les éléments qui pourraient être des facteurs de confusion ou des facteurs d'influence possibles. Il est important de noter que les variables connues pour être associées aux risques seront également incluses dans l'analyse, même si l'analyse univariée n'a pas abouti à une *valeur-p* < 0,20.

Le modèle engendré par la régression linéaire n'est pas nécessairement le plus efficace, certaines variables n'auront probablement pas d'effet significatif sur la variable d'intérêt. D'où l'utilisation de la technique d'analyse descendante pas à pas Stepwise.

### **III.2.2. Analyse Descendante pas à pas (Stepwise Top-Down strategy)**

La régression pas à pas (ou sélection pas à pas) consiste à ajouter et supprimer itérativement des prédicteurs, dans le modèle prédictif, dans notre cas (l'âge, l'IMC, le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections, le stress, les viandes, les poissons, les œufs, les produits laitiers, les céréales, fruits et légumes, les sucreries et les boissons), afin de trouver le sous-ensemble de facteurs dans l'ensemble de données résultant le modèle le plus performant, c'est-à-dire un modèle qui réduit l'erreur de prédiction des risques (fausses couches et malformations). Il existe trois stratégies de régression pas à pas (Chen, 2021; James et al., 2017).

- i. *La sélection directe*, qui commence sans prédicteurs dans le modèle, ajoute itérativement les prédicteurs les plus contributifs et s'arrête lorsque l'amélioration n'est plus statistiquement significative.
- ii. *La sélection vers l'arrière* (ou l'élimination vers l'arrière), qui commence avec tous les prédicteurs du modèle (modèle complet), supprime de manière itérative les prédicteurs les moins contributifs et s'arrête lorsque vous disposez d'un modèle où tous les prédicteurs sont statistiquement significatifs.

Dans notre étude, le logiciel a opté pour la troisième stratégie à savoir :

- iii. *Sélection pas à pas* (ou remplacement séquentiel), qui est une combinaison de sélections avant et arrière. Il commence sans prédicteurs, puis il ajoute séquentiellement les prédicteurs les plus contributifs (comme la sélection directe). Après avoir ajouté chaque nouvelle variable, il supprime toutes les variables qui n'apportent plus d'amélioration de l'ajustement du modèle (comme la sélection vers l'arrière).

Il est toujours tentant, lors de la recherche des facteurs associés à un phénomène, d'inclure un grand nombre de variables explicatives potentielles dans le modèle. Cependant, un tel modèle n'est pas nécessairement le plus efficace, et certaines variables n'auront probablement pas d'effet significatif sur la variable d'intérêt. La technique de sélection Stepwise est une approche visant à améliorer le modèle explicatif. Il est également nécessaire de définir un critère pour déterminer la qualité d'un modèle. L'une des méthodes de sélection de modèle les plus utilisées est le critère d'information Akaike (AIC).

La technique permet de sélectionner le meilleur modèle de facteurs d'influence à l'aide d'une stratégie de sélection descendante pas à pas basée sur la minimisation de l'AIC et renvoie le modèle final (plus l'AIC est bas, meilleur est le modèle).

Afin d'avoir une représentation dans l'espace de l'ensemble de nos patientes et de pouvoir résumer l'information contenue dans un grand nombre de variables (16 facteurs plus 1 risque), l'idéale est de passer à l'analyse des correspondances multiples (ACM).

#### **III.2.3. L'Analyse des Correspondances Multiples**

L'analyse des correspondances multiples (ACM) est une technique descriptive visant à résumer l'information contenue dans un grand nombre de variables, dans notre cas, 16 facteurs (l'âge, l'IMC, le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections et le stress, les viandes, les poissons, les œufs, les produits laitiers, fruits et légumes, les céréales, les sucreries et les boissons) et le risque lié (fausses couches ou malformations), afin de faciliter l'interprétation des corrélations existantes entre ces différentes variables. On cherche à savoir quelles sont les modalités corrélées entre elles (Barnier et al., 2019).

L'idée générale de cette technique se décline comme suit : l'ensemble des femmes enceintes peut être représenté dans un espace à plusieurs dimensions où chaque axe représente les différentes variables utilisées pour décrire chaque individu.

Avant toute ACM, il est indispensable de réaliser une analyse préliminaire de chaque variable, afin de vérifier si toutes les classes sont aussi bien représentées ou s'il existe un déséquilibre. L'ACM est sensible aux effectifs faibles, aussi il est préférable de regrouper les classes peu représentées dans le cas échéant (Barnier et al., 2019).

#### **III.2.4. La Classification Ascendante Hiérarchique**

Il existe de nombreuses techniques statistiques visant à partitionner une population en différentes classes ou sous-groupes. La classification ascendante hiérarchique (CAH) est l'une d'entre elles. Dans notre étude, on cherche à ce que les femmes enceintes regroupées au sein d'une même classe (homogénéité infra-classes) soient le plus semblables possibles, tandis que les classes elles mêmes doivent être le plus possibles dissemblées (hétérogénéité interclasses).

Le principe de la CAH est de rassembler des individus selon un critère de ressemblance défini au préalable parmi nos facteurs de risque (l'âge, l'IMC, le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections et le stress, les viandes, les poissons, les œufs, les produits laitiers, fruits et légumes, les céréales, les sucreries et les boissons), qui s'exprimera

sous la forme d'une matrice de distances, exprimant la distance existante entre chaque individu pris deux à deux.

La CAH va ensuite rassembler les femmes enceintes de manière itérative afin de produire un dendrogramme ou arbre de classification. La classification est ascendante car elle part des observations individuelles, elle est hiérarchique car elle produit des classes ou groupes de plus en plus vastes, incluant des sous-groupes en leur sein. En découpant cet arbre à une certaine hauteur choisie, on produira la partition désirée (Barnier et al., 2019).

L'objectif de ces analyses est de déterminer parmi nos facteurs (l'âge, l'IMC, le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections et le stress, les viandes, les poissons, les œufs, fruits et légumes, les produits laitiers, les céréales, les sucreries et les boissons) ceux considérés comme facteurs de risque et/ou de protection associés aux risques de fausses couches et de malformations fœtales et de les prédire avant une autre occurrence.

Le choix des facteurs de risque explicatifs est basé sur la connaissance de la physiopathologie des risques survenant pendant la période de grossesse et des facteurs susceptibles de l'influencer.

Le nombre pertinent de facteurs à introduire dans un modèle d'analyse est important car le modèle le plus efficient est celui qui intègre peu de paramètre et qui restitue au mieux la réalité de terrain.

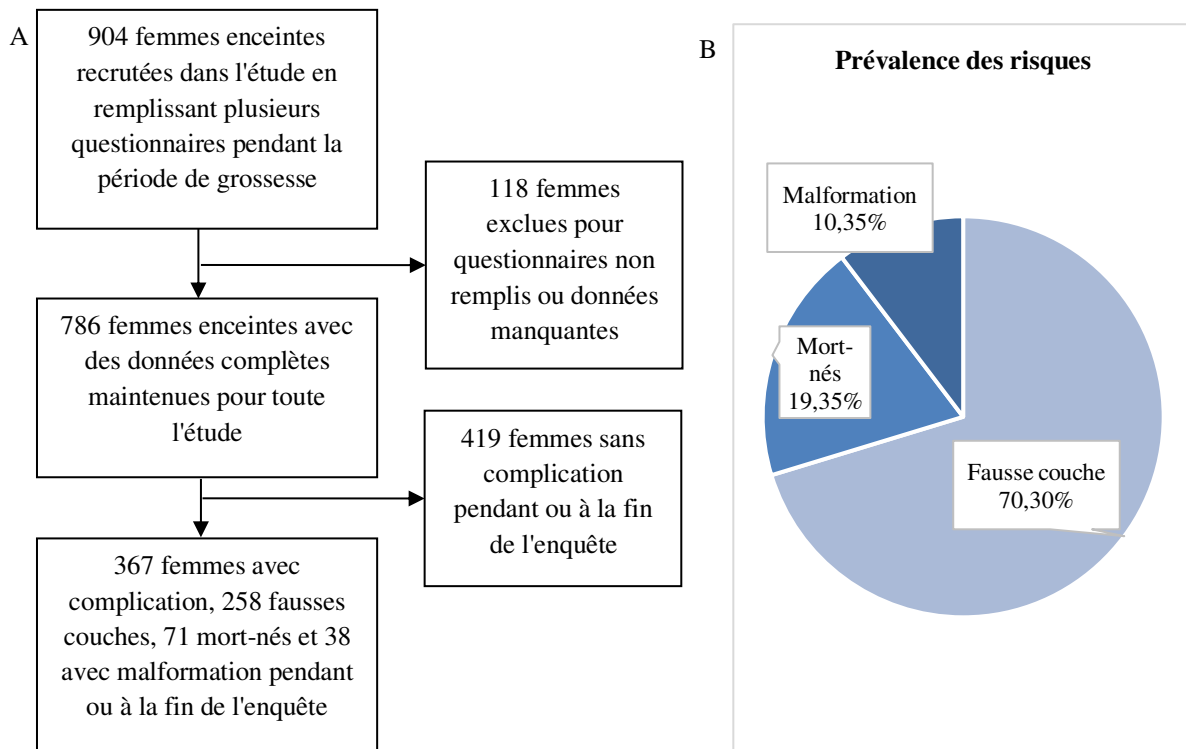
# **IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION**

# RÉSULTATS

## IV.1. Résultats

### IV.1.1. Population étudiée et prévalence des risques

Dans cette étude prospective, 904 femmes enceintes ont été recrutées et interrogées pendant leur période de grossesse. Après le filtrage, 118 femmes enceintes ont été exclues en raison de questionnaires incomplets ou des données manquantes (Figure IV.1. A). Seules 786 femmes ont été retenues et ont fait l'objet de l'étude, parmi lesquels 258 ont été identifiés comme des cas avec fausses couches (70,30%), 71 cas de mort-nés (19,35%) et 38 cas de malformations (10,35%). Dans la présente thèse, l'étude a été poursuivie sur les deux risques présentant la plus importante prévalence à savoir les fausses couches en premier lieu suivies des malformations fœtales (Figure IV.1. B).



**Figure IV.1.** Prévalence des risques de grossesse dans la population étudiée.

(A). Organigramme montrant la population étudiée comprenant les risques. (B). Prévalence des risques dans la population incluse les femmes enceintes.

Après élimination des dossiers incomplets, le nombre de cas de fausses couches est de 258, tandis que, le traitement par le logiciel d'étude statistique a éliminé les valeurs aberrantes, et a conduit au nombre final de 252 cas de fausses couches sur un total de 780 sujets étudiés.

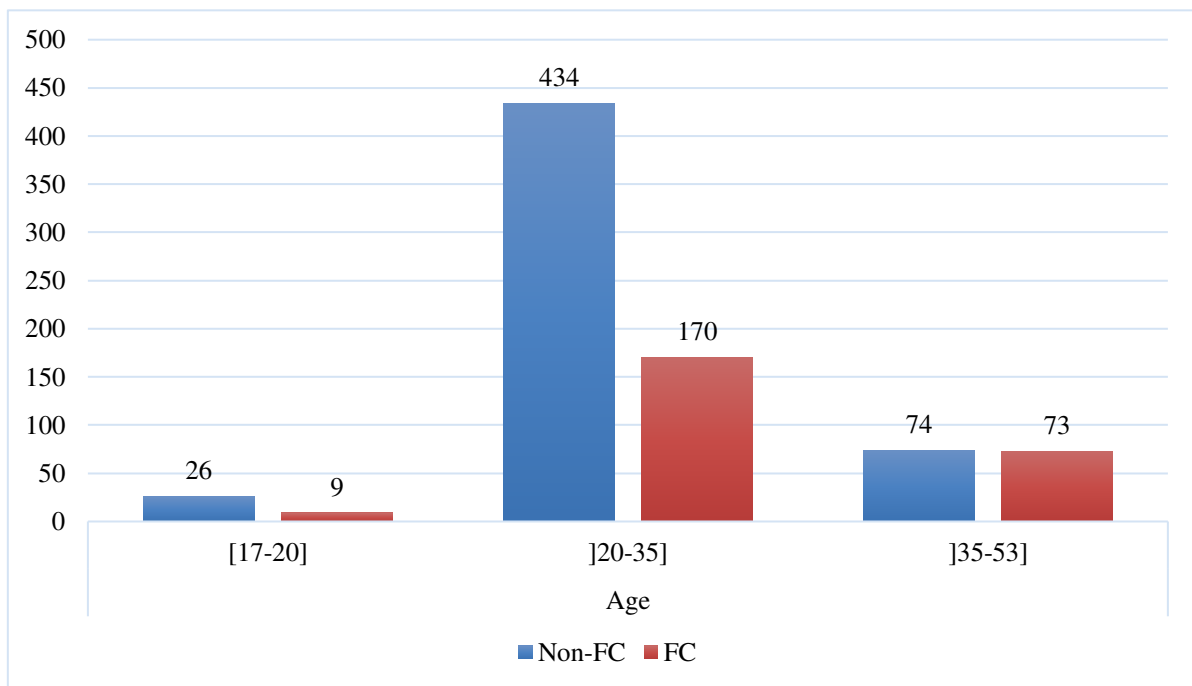
## IV.1.2. Prévalence en fonction des facteurs

### A. Les fausses couches

La répartition et la prévalence des fausses couches au sein de la population étudiée en fonction des facteurs de risques potentiellement associés à une fausse couche, y compris l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), les pathologies concomitantes et les régimes alimentaires sont présentées sous forme d'histogrammes dans les titres suivants.

#### a- L'Age

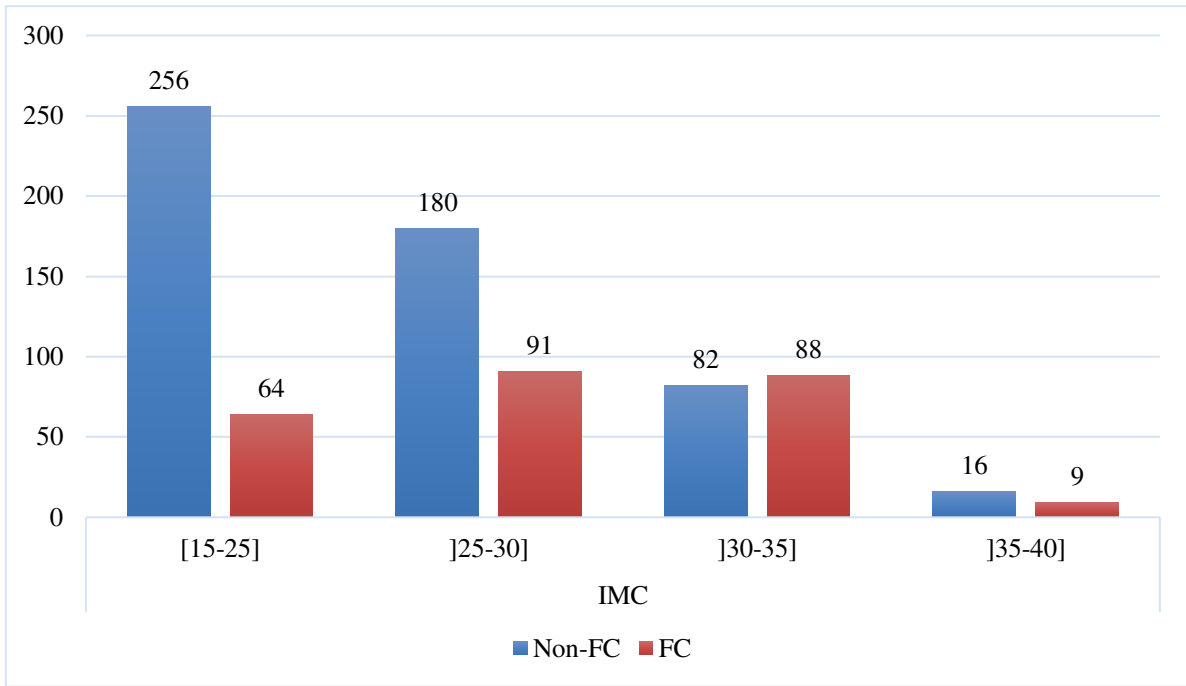
Selon le facteur âge, nous avons observé une prévalence élevée de fausse couche chez les femmes d'âge entre ]35-53] ans, dans toute la population étudiée. La distribution des cas de présence des fausses couches (FC) ou d'absence (Non-FC) en fonction de l'âge est présentée dans la figure IV.2.



**Figure IV.2.** Distribution des fausses couches en fonction de l'âge.

#### b- L'IMC

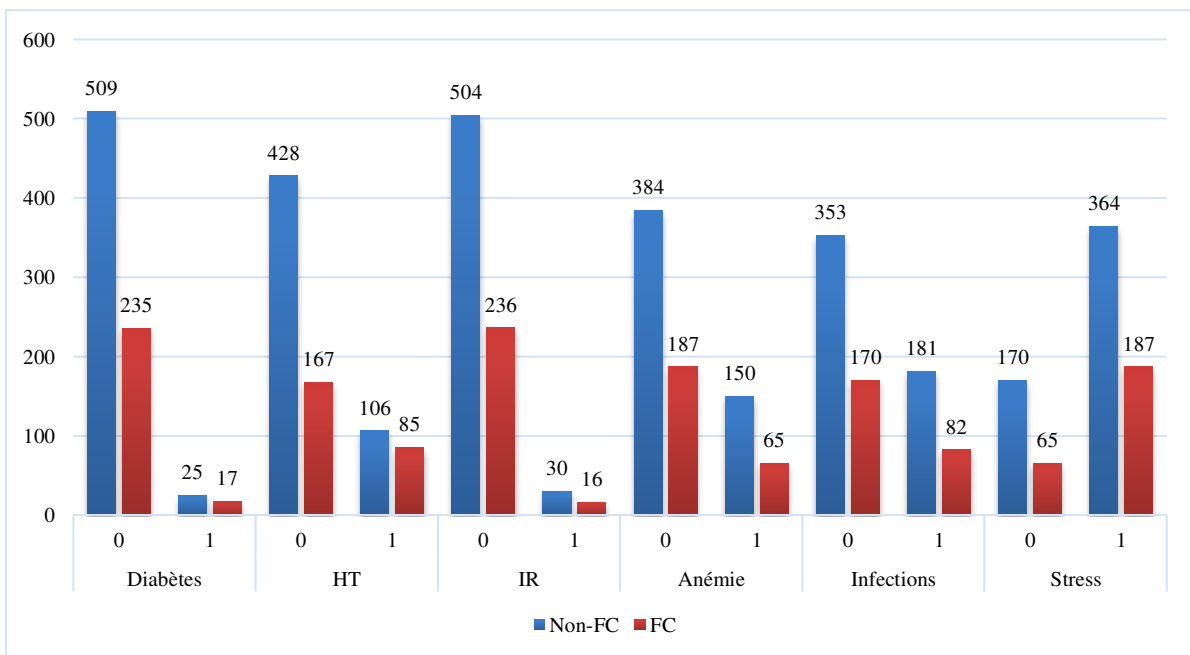
La prévalence des fausses couches est plus élevée dans l'IMC entre ]30-35], avec presque la moitié des femmes dans la même catégorie d'IMC. La prévalence des fausses couches est également notable pour les deux autres gammes adjacentes d'IMC (]25-30] et ]35-40]). La distribution des cas de présence de fausses couches (FC) ou d'absence (Non-FC) en fonction de l'IMC est présentée dans la figure IV.3.



**Figure IV.3.** Distribution des fausses couches en fonction de l’IMC.

**c- Les facteurs pathologiques**

Concernant les pathologies, nous avons observé une forte prévalence de fausses couches chez les femmes enceintes atteintes de stress et d’hypertension. Les fausses couches semblent presque également réparties en présence ou en l’absence d’autres pathologies telles que le diabète, l’hypertension, l’insuffisance rénale, l’anémie et les infections. La distribution des fausses couches en fonction des facteurs pathologiques est présentée dans figure IV.4.



**Figure IV.4.** Distribution des fausses couches en fonction des facteurs pathologiques.

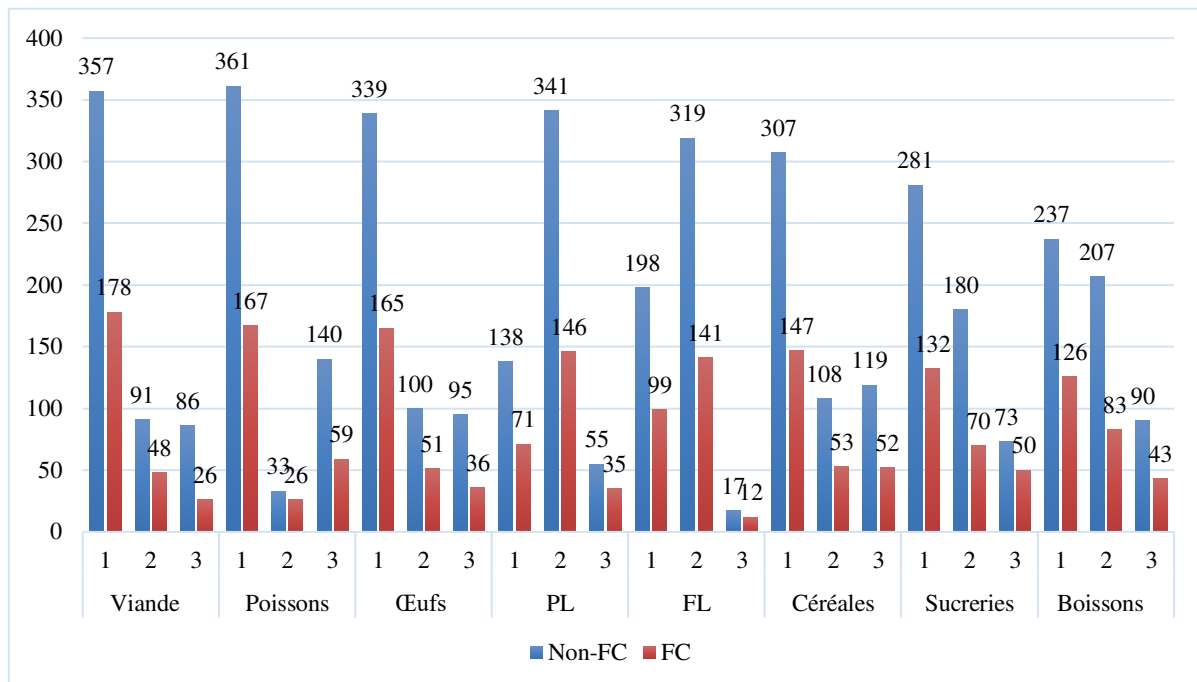
#### d- Les facteurs nutritionnels

En ce qui concerne les nutriments et les régimes alimentaires, nos résultats montrent une forte incidence des fausses couches chez les femmes qui consomment des taux modérés de poisson (Poiss2), un taux élevé de fruits-légumes (FL3) et des sucreries (Sucr3).

Nous avons noté une faible incidence de fausse couche dans un groupe de femmes enceintes avec une alimentation riche en viande.

Alors que l'incidence des fausses couches est répartie de manière similaire entre les autres niveaux de nutriments (les œufs, les produits laitiers, les céréales et les boissons).

La distribution des fausses couches en fonction des facteurs nutritionnels, à savoir les viandes, les poissons, les œufs, les produits laitiers, les céréales, les sucreries et les boissons, selon le niveau de consommation par la femme enceinte de chaque nutriment (faible : 1, modéré : 2 ou élevé : 3) est illustrée dans la figure IV.5.



**Figure IV.5.** Distribution des fausses couches en fonction des facteurs nutritionnels.

Les prévalences des fausses couches en fonction des différents facteurs de risque étudiés sont collectées dans le tableau IV.1. Cette première analyse a montré une prévalence élevée de fausse couche chez les femmes âgées entre [35-53] ans, avec 49,65% de femmes dans la même gamme d'âge et 9,29% de toute la population étudiée. Alors que la prévalence des fausses couches est plus élevée dans l'IMC entre [30-35], avec 51,67% de femmes dans la même catégorie d'IMC et 11,20% de l'ensemble de la population. La prévalence des fausses couches est également notable pour les deux autres gammes adjacentes d'IMC ([25-30] et [35-40]).

**Tableau IV.1.** Prévalence des fausses couches en fonction des différents facteurs de risque.

<i>Risque</i>		<i>Prévalence des fausses couches</i>				
<i>Facteurs</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Non</i>		<i>Oui</i>		<i>Prévalence dans la catégorie % #</i>
		<i>nbr</i>	<i>% *</i>	<i>nbr</i>	<i>% *</i>	
<b>Age</b>	[17-20]	26	3,31	9	1,15	25,71
	[20-35]	434	55,22	170	21,63	28,15
	[35-53]	74	9,41	73	9,29	49,66
<b>IMC</b>	[15-25]	256	32,57	64	8,14	20,00
	[25-30]	180	22,90	91	11,58	33,58
	[30-35]	82	10,43	88	11,20	51,76
	[35-40]	16	2,04	9	1,15	36,00
<b>Diabètes</b>	0	509	64,76	235	29,90	31,59
	1	25	3,18	17	2,16	40,48
<b>Hypertension</b>	0	428	54,45	167	21,25	28,07
	1	106	13,49	85	10,81	44,50
<b>IR</b>	0	504	64,12	236	30,03	31,89
	1	30	3,82	16	2,04	34,78
<b>Anémie</b>	0	384	48,85	187	23,79	32,75
	1	150	19,08	65	8,27	30,23
<b>Infections</b>	0	353	44,91	170	21,63	32,50
	1	181	23,03	82	10,43	31,18
<b>Stress</b>	0	170	21,63	65	8,27	27,66
	1	364	46,31	187	23,79	33,94
<b>Viande</b>	1	357	45,42	178	22,65	33,27
	2	91	11,58	48	6,11	34,53
	3	86	10,94	26	3,31	23,21
<b>Poissons</b>	1	361	45,93	167	21,25	31,63
	2	33	4,20	26	3,31	44,07
	3	140	17,81	59	7,51	29,65
<b>Œufs</b>	1	339	43,13	165	20,99	32,74
	2	100	12,72	51	6,49	33,77
	3	95	12,09	36	4,58	27,48
<b>PL</b>	1	138	17,56	71	9,03	33,97
	2	341	43,38	146	18,58	29,98
	3	55	7,00	35	4,45	38,89
<b>FL</b>	1	198	25,19	99	12,60	33,33
	2	319	40,59	141	17,94	30,65
	3	17	2,16	12	1,53	41,38
<b>Céréales</b>	1	307	39,06	147	18,70	32,38
	2	108	13,74	53	6,74	32,92
	3	119	15,14	52	6,62	30,41
<b>Sucreries</b>	1	281	35,75	132	16,79	31,96
	2	180	22,90	70	8,91	28,00
	3	73	9,29	50	6,36	40,65
<b>Boissons</b>	1	237	30,15	126	16,03	34,71
	2	207	26,34	83	10,56	28,62
	3	90	11,45	43	5,47	32,33

Pour les pathologies : (0) indique l'absence et (1) la présence d'une pathologie. Pour les nutriments : (1), (2) et (3) indiquent les niveaux de consommation, de faible à élevé. (\*) Pourcentage de l'ensemble de la population. (#) Pourcentage de fausse couche dans la même catégorie.

Concernant les pathologies, nous avons observé une forte prévalence de fausses couches chez les femmes enceintes atteintes de diabète et d'hypertension avec 40,48% et 44,50% dans les mêmes catégories respectivement (2,16% et 10,81% de la population).

Cependant, les fausses couches semblent presque également réparties en présence ou en l'absence d'autres pathologies telles que l'insuffisance rénale (IR), l'anémie, les infections et le stress.

En ce qui concerne les nutriments et les régimes alimentaires, nos résultats montrent une forte incidence de fausse couche chez les femmes qui consomment des taux modérés de poissons (Poiss<sup>2</sup>), un taux élevé de fruits-légumes (FL<sup>3</sup>) et des sucreries (Sucr<sup>3</sup>). La prévalence des fausses couches pour ces paramètres à l'intérieur de chaque groupe est 44,07%, 41,38% et 40,65%, respectivement.

Nous avons noté une faible incidence des fausses couches dans un groupe de femmes enceintes avec une alimentation riche en viande, où la prévalence n'est que de 23,21% à l'intérieur du groupe et 3,31% de l'ensemble de la population de l'étude.

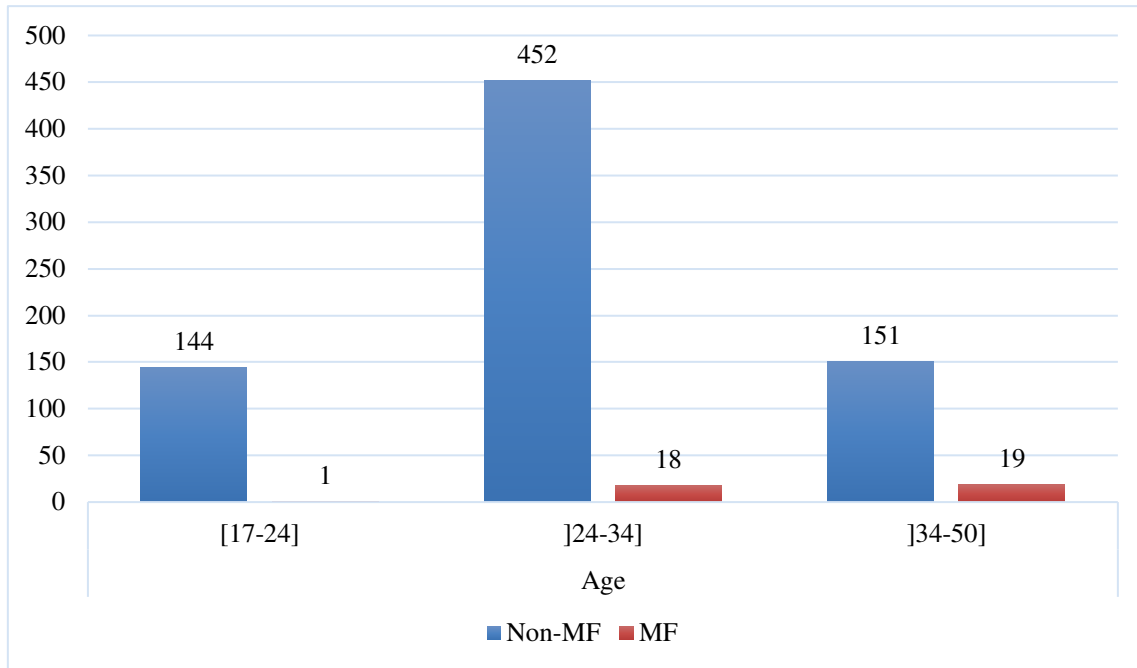
Alors que l'incidence des fausses couches est répartie de manière similaire entre les autres niveaux de nutriments (les œufs, les produits laitiers, les céréales et les boissons).

## **B. Les malformations**

Concernant les cas de malformations congénitales, les mêmes paramètres ont été étudiés comme facteurs de risque, notamment l'âge, l'IMC, les pathologies et les régimes alimentaires. La distribution des malformations en fonction des différents facteurs de risque est présentée sous forme d'histogrammes dans les titres suivants.

### **a- L'Age**

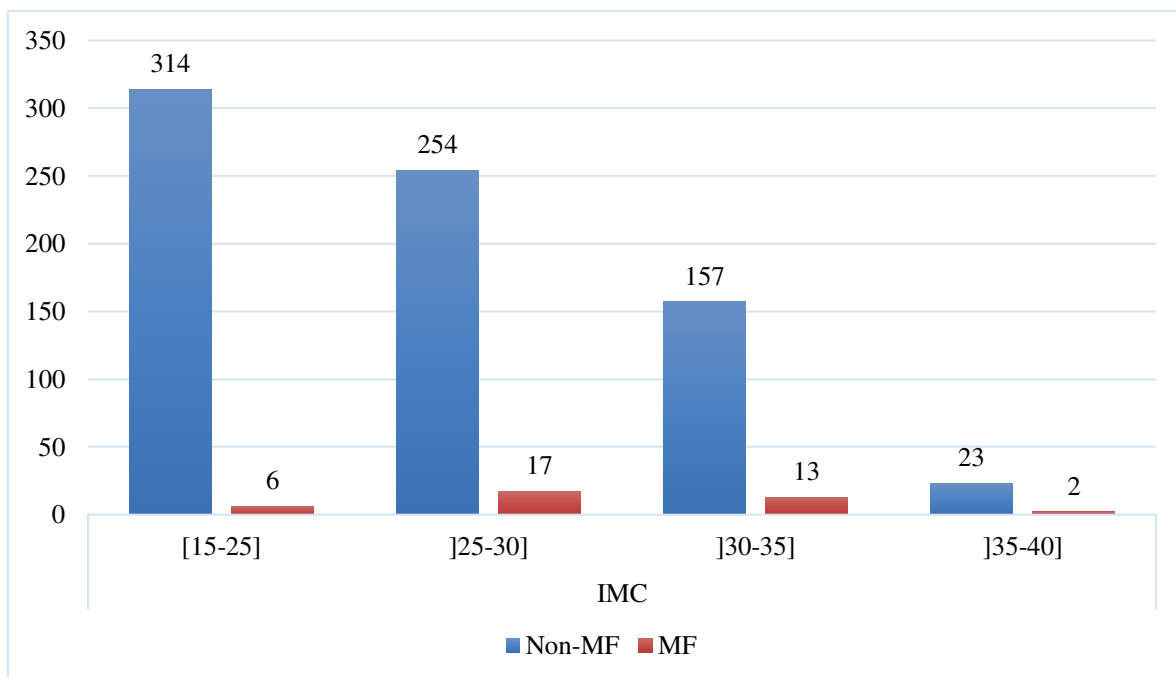
Nous avons observé une prévalence élevée de malformations chez les femmes de la tranche d'âge entre ]34-50] ans dans la population étudiée. La distribution des cas de présence de malformations (MF) ou d'absence (Non-MF) en fonction de l'âge est illustrée dans la figure IV.6.



**Figure IV.6.** Distribution des malformations en fonction de l'âge.

#### b- L'IMC

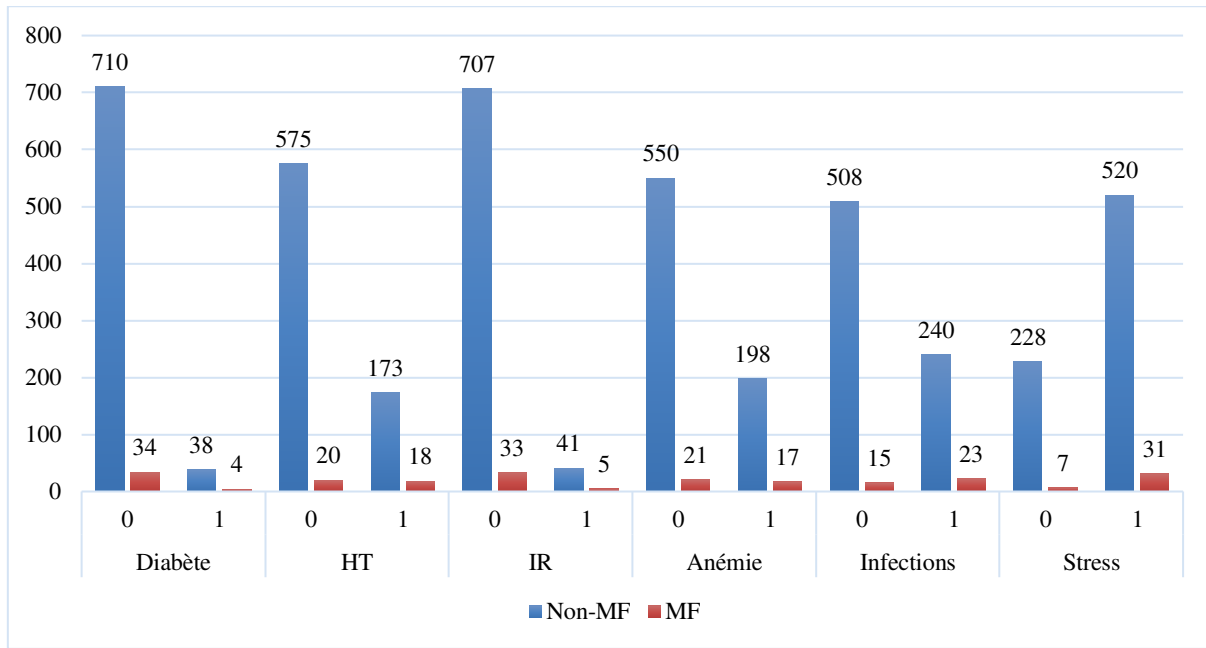
La prévalence des malformations est plus élevée dans l'IMC entre [30-35] dans l'ensemble de la population. La prévalence des malformations est également notable pour les deux autres gammes adjacentes d'IMC ([25-30] et [35-40]) et chez les femmes enceintes présentant des pathologies. La distribution des cas de présence de malformations (MF) ou d'absence (Non-MF) en fonction de l'IMC est illustrée dans la figure IV.7.



**Figure IV.7.** Distribution des malformations en fonction de l'IMC.

### c- Les facteurs pathologiques

La distribution des cas de malformations congénitales en fonction des facteurs pathologiques, à savoir ; le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections et le stress est présentée dans la figure IV.8. Les malformations semblent presque diminuées en présence du stress.

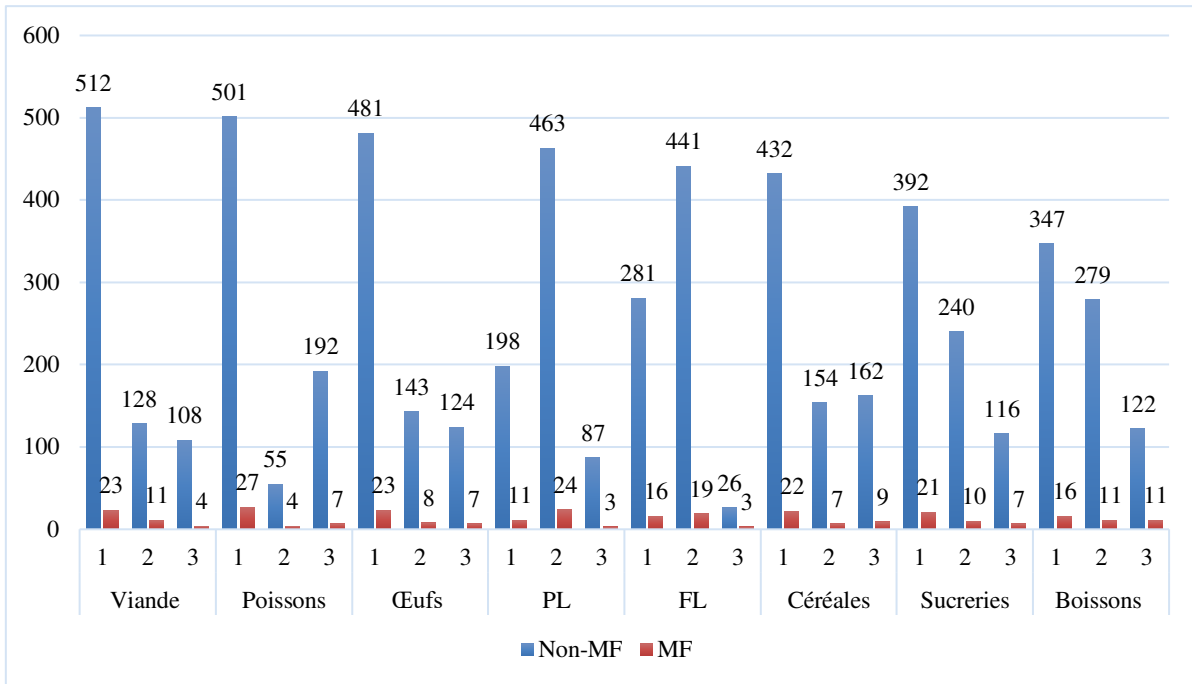


**Figure IV.8.** Distribution des malformations en fonction des facteurs pathologiques.

### d- Les facteurs nutritionnels

En ce qui concerne les nutriments, une incidence élevée de malformations chez les femmes qui consomment des taux modérés de poissons et de viande et un taux élevé de fruits-légumes et de boissons. Alors que l'incidence des malformations est répartie de manière similaire entre les autres niveaux de nutriments.

La distribution des malformations congénitales en fonction des facteurs nutritionnels, à savoir, les viandes, les poissons, les œufs, les produits laitiers, les céréales, les sucreries et les boissons, selon le niveau de consommation de chaque nutriment (bas :1, moyen :2, ou élevé :3) est présentée dans la figure IV.9.



**Figure IV.9.** Distribution des malformations en fonction des facteurs nutritionnels.

Le tableau IV.2 englobe les prévalences des malformations en fonction de tous les facteurs étudiés. Nous avons observé une prévalence élevée des malformations congénitales chez les femmes d'âge entre ]34-50] ans, avec 18% de femmes dans la même gamme d'âge et 2,42% de toute la population étudiée.

La prévalence des malformations congénitales est plus élevée dans la catégorie d'IMC entre ]30-35], avec 7,65% des femmes dans la même catégorie d'IMC et 1,65% de la population totale. La prévalence des malformations congénitales est également notable pour les deux autres catégories d'IMC (]25-30] et ]35-40]).

En ce qui concerne les pathologies, nous avons constaté une forte prévalence des malformations congénitales chez les femmes enceintes avec des pathologies, y compris le diabète (9,52%), hypertension (9,42%), insuffisance rénale (IR) (10,87%), anémie (7,91%) ou infections (8,75%). Cependant, des malformations congénitales apparaissent presque diminuées en présence du stress avec 5,63% et une mauvaise alimentation.

Pour les éléments nutritifs et le régime alimentaire, nos résultats ont montré une forte incidence de malformations congénitales chez les femmes qui consomment des taux modérés de poissons (7,91%), de viande (6,78%), un taux élevé de fruits-légumes (10,34%) et boissons (8,27%), remarquant que l'incidence des malformations congénitales est également répartie de manière différente entre divers nutriments (œufs, produits laitiers, céréales et sucreries).

**Tableau IV.2.** Prévalence des malformations en fonction des différents facteurs de risque.

Facteurs	Catégorie	Prévalence des malformations				Prévalence dans la catégorie % <sup>#</sup>
		Non		Oui		
		nbr	% <sup>*</sup>	nbr	% <sup>*</sup>	
Age	[17-24]	144	18,32	1	0,13	0,69
	]24-34]	452	57,51	18	2,29	3,83
	]34-50]	151	19,21	19	2,42	11,18
IMC	[15-25]	314	39,95	6	0,76	1,88
	]25-30]	254	32,32	17	2,16	6,27
	]30-35]	157	19,97	13	1,65	7,65
	]35-40]	23	2,93	2	0,25	8,00
Diabète	0	710	90,33	34	4,33	4,57
	1	38	4,83	4	0,51	9,52
Hypertension	0	575	73,16	20	2,54	3,36
	1	173	22,01	18	2,29	9,42
IR	0	707	89,95	33	4,20	4,46
	1	41	5,22	5	0,64	10,87
Anémie	0	550	69,97	21	2,67	3,68
	1	198	25,19	17	2,16	7,91
Infections	0	508	64,63	15	1,91	2,87
	1	240	30,53	23	2,93	8,75
Stress	0	228	29,01	7	0,89	2,98
	1	520	66,16	31	3,94	5,63
Viande	1	512	65,14	23	2,93	4,30
	2	128	16,28	11	1,40	7,91
	3	108	13,74	4	0,51	3,57
Poissons	1	501	63,74	27	3,44	5,11
	2	55	7,00	4	0,51	6,78
	3	192	24,43	7	0,89	3,52
Œufs	1	481	61,20	23	2,93	4,56
	2	143	18,19	8	1,02	5,30
	3	124	15,78	7	0,89	5,34
PL	1	198	25,19	11	1,40	5,26
	2	463	58,91	24	3,05	4,93
	3	87	11,07	3	0,38	3,33
FL	1	281	35,75	16	2,04	5,39
	2	441	56,11	19	2,42	4,13
	3	26	3,31	3	0,38	10,34
Céréales	1	432	54,96	22	2,80	4,85
	2	154	19,59	7	0,89	4,35
	3	162	20,61	9	1,15	5,26
Sucreries	1	392	49,87	21	2,67	5,08
	2	240	30,53	10	1,27	4,00
	3	116	14,76	7	0,89	5,69
Boissons	1	347	44,15	16	2,04	4,41
	2	279	35,50	11	1,40	3,79
	3	122	15,52	11	1,40	8,27

Pour les pathologies : (0) indique l'absence et (1) la présence d'une pathologie. Pour les nutriments : (1), (2) et (3) indiquent les niveaux de consommation, de faible à élevé. (\*) Pourcentage de l'ensemble de la population. (#) Pourcentage de malformations dans la même catégorie.

### IV.1.3. Association entre les risques et les facteurs de risque

#### A. Les fausses couches

Les résultats présentés dans le tableau IV.1 montrent qu'une association potentielle de certains facteurs étudiés précédemment peut constituer des facteurs de risque de survenue d'une fausse couche.

Pour confirmer ces principales suggestions, nous avons utilisé une analyse univariée des odds ratios à un intervalle de confiance (IC) de 95% pour étudier l'association entre les fausses couches et les différents facteurs.

Cependant, dans l'analyse de cet odds ratio, l'association entre les facteurs de risque et la fausse couche peut être biaisée par l'aspect univarié de l'analyse, et ne conduisent pas à la connaissance de l'influence de la combinaison de facteurs sur la fausse couche.

D'où l'utilisation d'une analyse multivariée des odds ratios est nécessaire pour mieux étudier les facteurs de risque influant sur les fausses couches chez les femmes enceintes.

En effet, en se basant sur les résultats du tableau IV.2, le calcul des odds ratios en analyse univariée indique une association fortement significative entre la fausse couche et l'âge dans la gamme de ]35-53] avec un OR de 2,85 (IC 95% : 1,29-6,82 ;  $p=0,013$ ).

De même, une association forte entre les fausses couches et l'IMC dans la gamme de ]30-35] est remarquablement notée avec un OR estimé à 4,29 (IC à 95% : 2,87-6,47 ;  $p<0,001$ ).

Les mêmes observations ont été notées pour l'IMC entre ]25-30], où les OR ont été estimés à 2,02 (IC à 95% : 1,40-2,94 ;  $p<0,001$ ), tandis que moins d'effet est noté pour l'IMC entre ]35-45] (OR 2,25 ; IC 95% : 0,92-5,23 ;  $p=0,065$ ). Concernant les pathologies, l'association entre les fausses couches et l'hypertension est confirmée avec une valeur d'OR de 2,06 (IC 95% : 1,47-2,88 ;  $p<0,001$ ).

Étonnamment, l'étude a révélé qu'il n'y a pas d'association significative entre le diabète et les fausses couches avec un OR de 1,47 (IC 95% : 0,77-2,76 ;  $p=0,232$ ). Cependant, le stress se révèle comme un potentiel facteur de risque (OR 1,34 ; IC 95% : 0,96-1,89 ;  $p=0,085$ ).

Alors qu'un régime riche en viande (Viande3) se révèle à nouveau associé négativement à l'incidence des fausses couches avec OR estimé à 0,61 (IC 95% : 0,37-0,96 ;  $p=0,039$ ). Au contraire, le calcul des OR a montré une potentielle association positive (significative à  $\alpha=0,1$ ) entre un taux modéré de régimes de poissons (Poiss2) et un taux élevé de sucreries (Sucr3), avec des OR estimés à 1,70 (IC 95% : 0,98-2,93 ;  $p=0,056$ ), 1,46 (IC 95% : 0,96-2,20 ;  $p=0,075$ ), respectivement.

Selon les OR de l'analyse multivariée mentionnée dans le Tableau IV.3, les odds ratios ajustés et les *valeurs-p* ont confirmé certaines des associations rapportées dans l'analyse univariée. Selon l'analyse multivariée, un IMC élevé ([30-35]) et une faible consommation de poisson (Poisson2) sont fortement associés aux fausses couches.

Le nombre de fausses couches est multiplié par trois chez les femmes dont l'IMC est entre [30-35], tandis qu'un régime alimentaire pauvre en poissons multiplié par près de trois la fréquence des fausses couches (ORa 2,62 ; IC à 95% : 1,27-5,47 ;  $p=0,010$ ). Un effet moindre est observé pour un IMC entre [25-30] par rapport à un IMC entre [30-35], mais il reste fortement associé (ORa 1,88 ; IC 95% : 1,27-2,80 ;  $p=0,002$ ) avec les fausses couches.

**Tableau IV.3.** Analyse univariée et multivariée des différents facteurs de risque potentiellement associés aux fausses couches.

<i>Facteurs de Risque</i>	<i>Analyse Univariée</i>			<i>Analyse Multivariée</i>		
	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>Valeur-p</i>	<i>ORa</i>	<i>95% IC</i>	<i>Valeur-p</i>
Age [20-35]	1,13	(0,54-2,60)	0,756	0,86	(0,39-2,07)	0,718
Age [35-53]	2,85	(1,29-6,82)	0,013**	1,80	(0,76-4,57)	0,199
IMC [25-30]	2,02	(1,40-2,94)	<0,001***	1,88	(1,27-2,80)	0,002**
IMC [30-35]	4,29	(2,87-6,47)	<0,001***	3,50	(2,26-5,44)	<0,001***
IMC [35-45]	2,25	(0,92-5,23)	0,065*	1,58	(0,60-3,95)	0,338
Stress1	1,34	(0,96-1,89)	0,085*	1,37	(0,95-2,01)	0,099
Diabète1	1,47	(0,77-2,76)	0,232	0,93	(0,46-1,85)	0,838
HT1	2,06	(1,47-2,88)	<0,001***	1,60	(1,10-2,33)	0,014*
IR1	1,14	(0,60-2,10)	0,684	0,87	(0,43-1,73)	0,702
Anémie1	0,89	(0,63-1,25)	0,500	0,94	(0,64-1,37)	0,748
Infections1	0,94	(0,68-1,29)	0,707	0,83	(0,58-1,18)	0,304
Viande2	1,06	(0,71-1,56)	0,779	0,84	(0,50-1,40)	0,514
Viande3	0,61	(0,37-0,96)	0,039*	0,56	(0,29-1,05)	0,075
Poisson2	1,70	(0,98-2,93)	0,056*	2,62	(1,27-5,47)	0,010*
Poisson3	0,91	(0,64-1,29)	0,607	1,14	(0,72-1,78)	0,578
Œufs2	1,05	(0,71-1,53)	0,812	0,78	(0,47-1,28)	0,335
Œufs3	0,78	(0,50-1,18)	0,250	0,92	(0,51-1,63)	0,778
PL2	1,04	(0,81-1,33)	0,783	0,90	(0,61-1,35)	0,615
PL3	1,24	(0,74-2,06)	0,415	1,23	(0,70-2,15)	0,474
FL2	0,88	(0,65-1,21)	0,439	1,03	(0,72-1,49)	0,857
FL3	1,41	(0,63-3,05)	0,385	1,76	(0,73-4,12)	0,197
Céréales2	1,02	(0,70-1,50)	0,900	0,94	(0,61-1,44)	0,771
Céréales3	0,91	(0,62-1,33)	0,638	0,90	(0,58-1,37)	0,615
Sucreries2	0,83	(0,58-1,17)	0,283	0,92	(0,62-1,36)	0,674
Sucreries3	1,46	(0,96-2,20)	0,075*	1,42	(0,89-2,26)	0,138
Boissons2	0,75	(0,54-1,05)	0,098*	0,90	(0,62-1,32)	0,601
Boissons3	0,90	(0,59-1,37)	0,620	0,78	(0,49-1,24)	0,298

OR : Odds Ratio ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; \* : OR significatif à  $\alpha = 0,1$  ; \*\* : OR significatif à  $\alpha = 0,05$  ; \*\*\* : OU significatif à  $\alpha = 0,01$  ; Niveau de consommation de nutriments : 1 : bas, 2 : modéré, et 3 : élevé.

L'hypertension a été également confirmé comme un facteur associé aux fausses couches même si son effet est diminué dans l'analyse multivariée (ORa 1,60 ; IC 95% : 1,10-2,33 ;  $p=0,014$ ). Les facteurs stress (Stress1) et taux de consommation élevé des sucreries ont conservé les mêmes effets puisque leurs odds ratios ne sont pas modifiés et donc ont perdu leur importance.

De même, une alimentation riche en viande (Viande3) a conservé son effet de facteur de protection contre les fausses couches (ORa 0,56 ; 95% IC : 0,29-1,05) bien que son effet soit réduit ( $p=0,075$ ). On a observé que l'effet de la consommation de boissons a disparu, ce qui signifie que ce facteur n'est pas significatif dans son influence sur les fausses couches.

Les résultats obtenus ont suggéré que l'IMC, l'hypertension, le stress et le niveau de consommation de poissons, de viande et de sucreries sont les facteurs les plus influant et importants. Par conséquent, nous déduisons qu'il existe une association entre les facteurs eux-mêmes, ainsi qu'entre les facteurs et les fausses couches.

## B. Les malformations

Les résultats observés dans le tableau IV.2 suggèrent qu'une association potentielle de certains facteurs étudiés antérieurement peut constituer des facteurs de risque de survenue de ce risque. Pour confirmer ces suggestions, nous avons procédé de la même manière pour le risque précédant en utilisant une analyse univariée des odds ratios (IC 95%) pour étudier l'association entre les malformations congénitales et les facteurs de risque.

Cependant, dans cette analyse des odds ratios, l'association entre les facteurs de risque et les malformations congénitales peut être biaisée par l'aspect univarié de l'analyse qui ne permet pas une fine connaissance de l'influence combinée de facteurs sur les malformations congénitales, d'où une analyse multivariée des odds ratios a été effectuée pour mieux cerner les facteurs influant sur les malformations congénitales chez les femmes enceintes. Les odds ratios en analyse univariée indiquent qu'il existe une très forte association entre les malformations congénitales et l'âge entre ]34-50] avec un OR de 18,12 (IC 95% : 3,69-327,65 ;  $p=0,005$ ).

Le même niveau d'association est observé entre les malformations congénitales et l'IMC entre ]30,35] clairement notée avec un OR estimé de 4,33 (IC 95% : 1,68-12,53 ;  $p=0,004$ ). Même observation pour la catégorie d'IMC ]25-30], où les OR sont estimés à 3,50 (IC 95% : 1,43-9,83 ;  $p=0,009$ ), tandis qu'un effet élevé est noté pour la catégorie d'IMC ]35-45] (OR 4,55 ; 95% IC : 0,64-21,07 ;  $p=0,073$ ).

Concernant les pathologies, l'association entre les malformations congénitales avec l'anémie et les infections a été confirmée. Les OR calculés étaient (2,25 ; 95% IC : 1,15-4,34 ;  $p=0,016$ ) et (3,25 ; 95% IC : 1,68-6,46 ;  $p=0,001$ ), respectivement. Étonnamment, l'étude a révélé qu'il existe une association significative entre l'hypertension et les malformations congénitales avec un OR de 2,99 (IC 95% : 1,54-5,79 ;  $p=0,001$ ).

Considérant que le calcul des ORs a montré une association positive (significatif à  $\alpha=0,1$ ) entre taux modéré de viande (Viande2) avec 1,91 (95% IC : 0,88-3,94 ;  $p=0,088$ ) et le taux de consommation élevée de boissons avec un OR estimé à 1,96 (IC 95% : 0,86-4,29 ;  $p=0,098$ ).

Une analyse de régression logistique multivariée a également été réalisée. Les interactions possibles entre les facteurs de risque indépendants ont été testées en incluant toutes les variables dans un modèle complet.

Cette méthodologie nécessite d'exécuter de nombreux modèles de régression à l'aide d'un modèle linéaire généralisé. Par conséquent, d'après les odds ratios de l'analyse multivariée illustrée dans le tableau IV.4, les ORa et les *valeurs-p* ont confirmé certains résultats rapportés dans l'analyse univariée.

L'âge > 34, IMC entre ]30-35], l'hypertension et les infections sont fortement associés aux malformations congénitales. Le taux de malformation congénitale est multiplié par plus que trois chez les femmes ayant un IMC entre ]30-35]. Un effet moindre a été observé pour un IMC entre ]25-30] (ORa 2,38 ; IC 95% : 0,91-7,04 ;  $p=0,091$ ) par rapport à un IMC entre ]30-35], mais il reste associé (ORa 3,12 ; 95% IC : 0,37-17,94 ;  $p=0,234$ ) avec les malformations congénitales.

L'anémie a également été confirmée comme un facteur associé (ORa 2,08 ; 95% IC : 0,98-4,35 ;  $p=0,053$ ). Une consommation modérée de viande a conservé son effet avec un OR estimé à 1,97 (0,73-4,98 ;  $p=0,163$ ).

Une alimentation riche en œufs et en boissons a conservé ses effets comme facteurs de protection contre les malformations respectivement (ORa 2,69 ; IC 95% : 0,76-8,63 ;  $p=0,106$ ), (1,84 ; IC 95% : 0,74-4,43 ;  $p=0,177$ ), également dans les fruits-légumes (ORa 3,08 ; 95% IC : 0,56-13,28) bien que son niveau de signification se voit réduit avec une *valeur-p*=0,154.

Nous avons observé que l'effet des facteurs comme le stress et le diabète s'est estompé, indiquant clairement que ces facteurs ont perdu de leur influence sur les malformations. Il ressort ainsi que plusieurs facteurs, notamment l'âge avancé, IMC élevé, l'hypertension, l'anémie et les infections sont les facteurs les plus déterminants.

Par conséquent, nous avons déduit qu'il existe une association entre les facteurs eux-mêmes, ainsi qu'entre les facteurs et les malformations congénitales. Le Tableau IV.4 présente l'analyse univariée et multivariée des différents facteurs de risque potentiellement associés aux malformations dans la population.

**Tableau IV.4.** Analyse univariée et multivariée des différents facteurs de risque potentiellement associés aux malformations dans la population.

<i>Facteurs de Risque</i>	<i>Analyse Univariée</i>			<i>Analyse Multivariée</i>		
	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>Valeur-p</i>	<i>ORa</i>	<i>95% IC</i>	<i>Valeur-p</i>
Age [24-34]	5,73	(1,17-103,62)	0,090	4,17	(0,81-76,55)	0,172
Age [34-50]	18,12	(3,69-327,65)	0,005	10,93	(2,10-201,71)	0,023 *
IMC [25-30]	3,50	(1,43-9,83)	0,009	2,38	(0,91-7,04)	0,091.
IMC [30-35]	4,33	(1,68-12,53)	0,004	3,31	(1,17-10,36)	0,029*
IMC [35-45]	4,55	(0,64-21,07)	0,073	3,12	(0,37-17,94)	0,234
Stress1	1,94	(0,89-4,86)	0,119	1,27	(0,52-3,43)	0,613
Diabète1	2,20	(0,63-5,88)	0,155	1,13	(0,29-3,51)	0,840
HT1	2,99	(1,54-5,79)	0,001	2,18	(1,04-4,57)	0,038*
IR1	2,61	(0,86-6,51)	0,058	1,98	(0,59-5,60)	0,225
Anémie1	2,25	(1,15-4,34)	0,016	2,08	(0,98-4,35)	0,053.
Infections1	3,25	(1,68-6,46)	0,001	2,64	(1,25-5,70)	0,012 *
Viande2	1,91	(0,88-3,94)	0,088	1,97	(0,73-4,98)	0,163
Viande3	0,82	(0,24-2,20)	0,727	0,71	(0,14-3,14)	0,669
Poisson2	1,35	(0,39-3,61)	0,589	0,93	(0,20-3,83)	0,927
Poisson3	0,68	(0,27-1,50)	0,366	0,60	(0,17-1,81)	0,402
Œufs2	1,17	(0,48-2,57)	0,709	0,78	(0,25-2,15)	0,647
Œufs3	1,18	(0,46-2,68)	0,708	2,69	(0,76-8,63)	0,106
PL2	0,93	(0,46-2,02)	0,853	1,07	(0,47-2,57)	0,875
PL3	0,62	(0,14-2,05)	0,473	0,49	(0,09-1,91)	0,342
FL2	0,76	(0,38-1,51)	0,423	0,89	(0,40-2,01)	0,783
FL3	2,03	(0,45-6,59)	0,286	3,08	(0,56-13,28)	0,154
Céréales2	0,89	(0,35-2,03)	0,798	0,74	(0,26-1,90)	0,547
Céréales3	1,09	(0,47-2,35)	0,830	1,10	(0,42-2,65)	0,840
Sucreries2	0,78	(0,35-1,64)	0,522	0,77	(0,31-1,83)	0,565
Sucreries3	1,13	(0,43-2,60)	0,791	0,76	(0,26-2,02)	0,603
Boissons2	0,86	(0,38-1,86)	0,695	0,93	(0,38-2,17)	0,863
Boissons3	1,96	(0,86-4,29)	0,098	1,84	(0,74-4,43)	0,177

OR: Odds Ratio; IC à 95%: intervalle de confiance à 95%; \*: OR significatif à  $\alpha = 0,1$ ; \*\*: OR significatif à  $\alpha = 0,05$ ; \*\*\* : OR significatif à  $\alpha = 0,01$  ; Niveau de consommation de nutriments : 1 : bas, 2 : modéré, et 3 : élevé.

#### IV.1.4. Interaction entre les facteurs et le modèle de prédiction

Le nombre de facteurs et leur complexité ainsi que les résultats obtenus, rendent difficile la validation d'une association entre les facteurs et leur influence sur la grossesse. Par conséquent, une analyse de régression logistique multivariée a également été réalisée.

### A. Les fausses couches

Conformément aux résultats du tableau IV.2, les facteurs qui influent fortement, sont l'âge > 35 ans, l'IMC > 25, la consommation modérée en poissons. Les facteurs fortement influençant sont l'hypertension et la consommation élevée de viande. Alors que les facteurs moins importants sont le stress et la consommation élevée de sucreries. Les autres facteurs ne sont pas significatifs, notamment ; le diabète, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections, la consommation d'œufs, de produits laitiers, de fruits-légumes, de céréales et de boissons.

Sur la base du modèle linéaire généralisé, le résultat de la stratégie Stepwise du modèle de fausse couche associée à des facteurs montre le modèle choisi de facteurs influençables ayant une valeur d'AIC diminué de 947,49 à 925,51. Ces facteurs incluent l'âge avancé entre ]35-53], l'IMC élevé entre ]25-35], l'hypertension, la faible consommation de poisson et la forte consommation de viande.

Nous pouvons également remarquer que d'autres facteurs de risque tels que le stress, les infections, le diabète, l'insuffisance rénale, l'anémie, la consommation d'œufs, de fruits-légumes, de céréales, de sucreries et de boissons ont été supprimés du modèle final. Les facteurs prédictifs finaux sont présentés dans le Tableau IV.5.

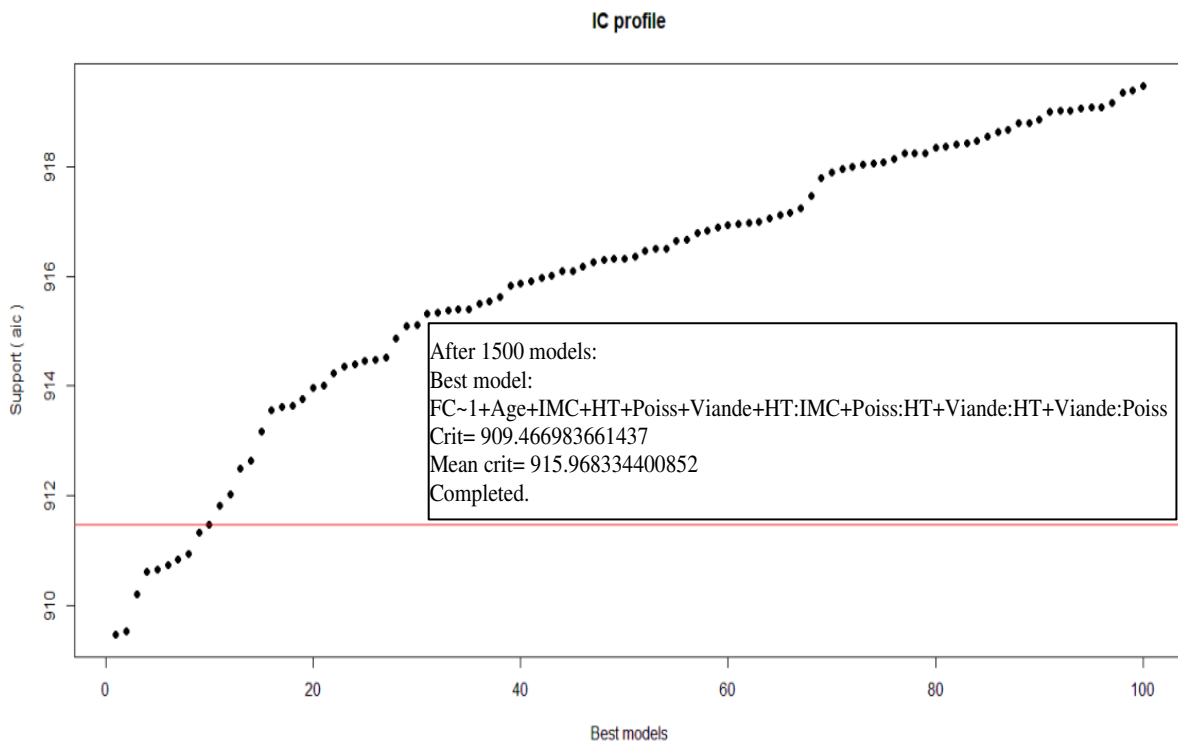
**Tableau IV.5.** Les facteurs prédictifs du modèle des fausses couches.

<i>Step: AIC=925,51</i>				
<i>Modele: FC ~ Age + IMC + HT + Poiss + Viande</i>				
	<i>Df</i>	<i>Deviance</i>	<i>AIC</i>	
- Viande	2	907,79	925,79	
- Poiss	2	909,49	927,49	
- HT	1	911,09	931,09	
- Age	2	916,08	934,08	
- IMC	3	939,47	955,47	
<i>Coefficients</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std, Error</i>	<i>z value</i>	<i>Pr(&gt; z )</i>
Age ]20-35]	-0,1468	0,4173	-0,352	0,725
Age ]35-53]	0,5597	0,4450	1,258	0,208
IMC ]25-30]	0,6325	0,1977	3,200	0,001**
IMC ]30-35]	1,2780	0,2165	5,903	<0,001***
IMC ]35-45]	0,5143	0,4592	1,120	0,262
HT1	0,5100	0,1840	2,772	0,005 **
Poiss2	0,8404	0,3453	2,434	0,015**
Poiss3	0,1222	0,2176	0,561	0,574
Viande2	-0,3046	0,2500	-1,219	0,222
Viande3	-0,5140	0,2891	-1,778	0,075*

Signification : \* :  $p < 0,1$ , \*\* :  $p < 0,05$ , \*\*\* :  $p < 0,001$ . Ecart nul : 986,16 sur 785 degrés de liberté. Déviance résiduelle : 903,51 sur 775 degrés de liberté. AIC : 925,51. Nombre d'itérations de notation de Fisher : 4 ; Niveau de consommation de nutriments : 1 : bas, 2 : modéré, et 3 : élevé.

L'analyse fine du modèle permet de trouver les meilleurs modèles pour l'interaction des facteurs entre eux et leur association avec les fausses couches. Pour aboutir au meilleur modèle prédictif des facteurs associés, nous avons appliqué une analyse de régression multinomiale sur des modèles contenant des fausses couches et des facteurs associés.

L'algorithme devient statique après environ 1500 itérations autour d'un modèle qui intègre une interaction entre IMC élevé, âge avancé, l'hypertension et la consommation de viande et de poisson. La figure IV.10 représente la courbe des AIC pour la détermination du modèle optimal de prédiction des fausses couches et les facteurs associés.



**Figure IV.10.** Meilleur modèle de prédiction des fausses couches et les facteurs associés.

*Signification* : IC : Intervalle de Confiance ; Axe des y : Critère d'information d'Akaike (aic) ; Axe des x : nombre de modèles obtenus.

Pour vérifier ainsi l'efficacité et optimisation des modèles prédictifs, nous avons utilisé le test ANOVA pour préciser l'influence des facteurs de risque sur les fausses couches. L'analyse est appliquée au modèle des fausses couches avec les facteurs générés par la stratégie Stepwise (Pas à pas).

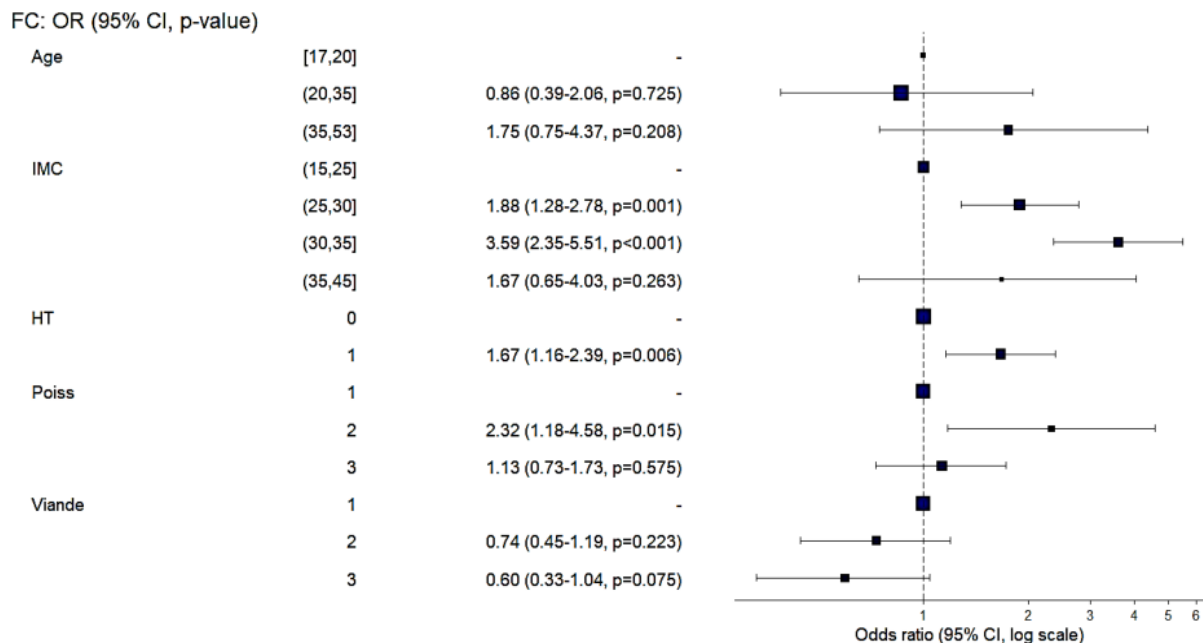
Le test *Chi-carré* ( $\chi^2$ ) de l'application et les *valeurs-p* ont révélé que les facteurs les plus influencés sont : l'âge (12,570;  $p=0,001$ ), l'IMC (35,957;  $p<0,001$ ), l'hypertension (7,577;  $p=0,005$ ) et une consommation modérée de poissons (5,983;  $p=0,05$ ). Une faible consommation de viande est également révélée comme un facteur significatif (4,279 ;  $p=0,117$ ).

Une fois le modèle optimal sélectionné, nous recalculons à nouveau les odds ratios ajustés du modèle prédictif final transformé en pourcentage (OR%). Le pourcentage d'OR donne une vision claire du poids de l'effet des facteurs de risque. Les odds ratios et les *valeurs-p* sont modifiés.

Ainsi, on note l'effet le plus fort de l'IMC [30-35] avec 132,05%, suivi d'une faible consommation de poisson avec 85,25%, IMC [25-30] avec 69,24%, âge [35-53] avec 64,38%, puis l'hypertension avec 61,26%. Un effet faible est observé pour le régime pauvre en viande avec 27,12% seulement.

Les autres facteurs n'influencent pas de manière significative, notamment les infections, le diabète, l'anémie et les produits laitiers. Pour avoir une meilleure vue d'ensemble des facteurs influençant les fausses couches sur le modèle retenu, les odds ratios sont ensuite présentés dans un modèle forestier.

La figure IV.7 montre le modèle forestier des facteurs de risque associés et leur influence sur les fausses couches dans le modèle prédictif (nouvelles estimations ajustées). Les *valeurs-p* et les odds ratios ajustés des facteurs sélectionnés sont inférieures aux *valeurs-p* et les odds ratios. Nos résultats ont montré une diminution des odds ratios de certains facteurs influant qui peuvent augmenter le risque de fausses couches dans le modèle retenu par rapport à l'analyse univariée et multivariée.



**Figure IV.11.** Le modèle forestier des fausses couches.

*Signification* : FC : Fausse Couches ; OR : Odds Ratio ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; p-value : la *valeur-p* ; Niveau de consommation de nutriments : 1 : faible, 2 : modéré, et 3 : élevé ; Partie droite de la forêt : effet positif, partie gauche : effet négatif.

Les facteurs tels que l'âge > 35, l'IMC > 25, l'hypertension et la consommation modérée de poissons, apparaissent sur le côté droit de la ligne verticale du modèle forestier qui représente l'estimation des facteurs de risque dans la population étudiée confirmant leur association positive avec une fausse couche.

Alors que la consommation de viande apparaît sur le côté gauche du modèle forestier, ce qui signifie que ce facteur est moins influant ou négativement associé aux fausses couches.

## B. Les malformations

Concernant les malformations, Le nombre de facteurs et leur complexité ainsi que les résultats obtenus rendent difficile la validation d'une association entre les facteurs et leur influence pendant la période de grossesse.

Sur la base du modèle linéaire généralisé, le résultat du modèle de stratégie descendante par étapes des malformations congénitales avec les facteurs associés montre le modèle sélectionné de facteurs influant avec une valeur diminuée de l'AIC de 300,74 à 275,79, qui sont ; âge avancé entre ]34-50], IMC élevé entre ]25-35], hypertension, anémie et infections.

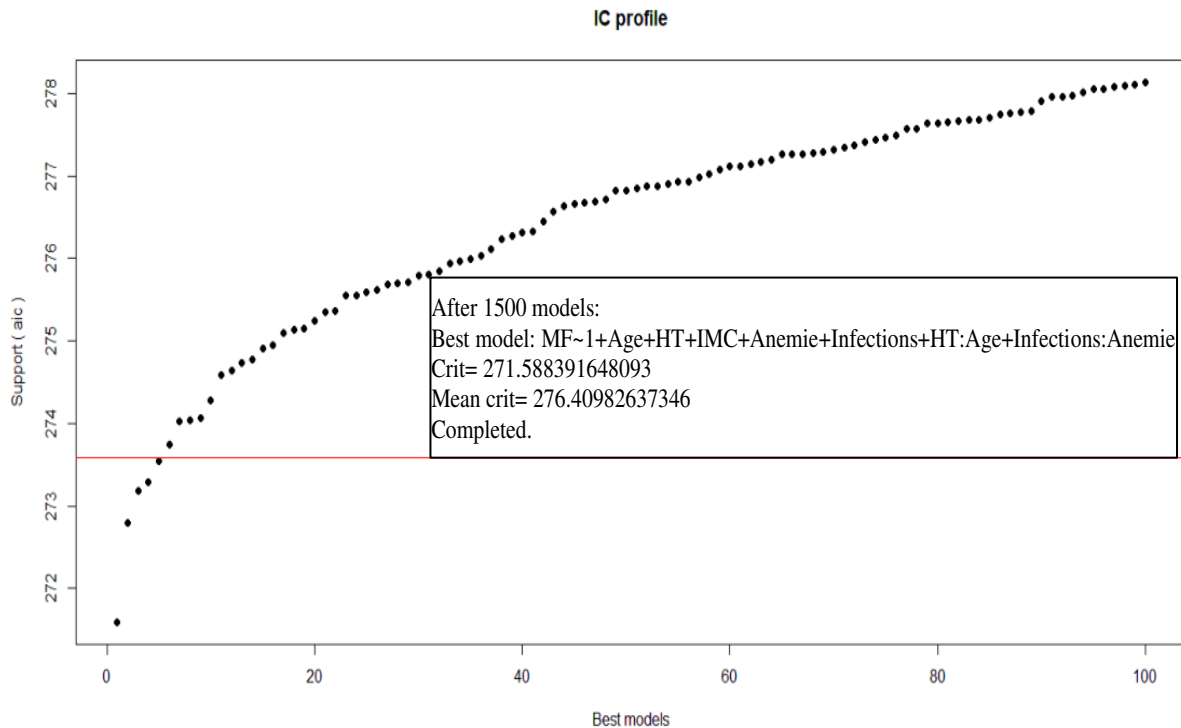
Nous pouvons également remarquer que d'autres facteurs de risque tels que le stress, le diabète, l'insuffisance rénale et les éléments nutritifs ont quitté le modèle final. Les facteurs prédictifs finaux sont présentés dans le tableau IV.6.

**Tableau IV.6.** Les facteurs prédictifs du modèle des malformations congénitales.

<i>Step: AIC=275,79</i>				
<i>Modele: MF ~ Age + IMC + HT + Anemie + Infections</i>				
	<i>Df</i>	<i>Déviante</i>	<i>AIC</i>	
- IMC	3	265,37	277,37	
- HT	1	262,18	278,18	
- Anemie	1	262,22	278,22	
- Infections	1	266,23	282,23	
- Age	2	269,10	283,10	
<i>Coefficients</i>	<i>Estimer Std.</i>	<i>Erreur</i>	<i>Valeur z</i>	<i>Pr (&gt;  z )</i>
Age ]24-34]	1,463	1,038	1,408	0,159
Age ]34-50]	2,324	1,041	2,231	0,025 *
IMC ]25-30]	1,039	0,497	2,087	0,036 *
IMC ]30-35]	1,269	0,531	2,388	0,017 *
IMC ]35-45]	1,415	0,876	1,616	0,106
HT1	0,747	0,352	2,122	0,033 *
Anemie1	0,767	0,358	2,138	0,032 *
Infections1	1,015	0,354	2,867	0,004 **

Signification : \* :  $p < 0,1$  ; \*\* :  $p < 0,05$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$ . Écart nul : 304,27 sur 784 degrés de liberté. Déviante résiduelle : 257,79 sur 776 degrés de liberté. AIC : 275,79. Nombre d'itérations de notation de Fisher : 7.

L'algorithme a appliqué une analyse de régression multiple et devient stable après environ 1500 itérations de modèles autour d'un modèle qui illustre une interaction entre un IMC élevé, l'âge avancé, ayant l'hypertension, l'anémie et les infections (Figure IV.12).



**Figure IV.12.** Meilleur modèle de prédiction des malformations et les facteurs associés.

*Signification* : IC : Intervalle de Confiance ; Axe des y : Critère d'information d'Akaike (aic) ; Axe des x : nombre de modèles obtenus.

Pour vérifier l'efficacité du meilleur modèle prédictif, nous avons utilisé le test ANOVA pour déterminer l'influence des facteurs de risque sur les malformations congénitales. L'analyse est appliquée au modèle des malformations congénitales avec des facteurs sélectionnés et générés par la stratégie Stepwise.

L'application du test du *Chi-carré* ( $\chi^2$ ) et les valeurs-*p* ont révélé que les facteurs les plus influant sont l'âge (11,314 ;  $p=0,003$ ), l'IMC (7,576 ;  $p=0,055$ ), l'hypertension (4,385 ;  $p=0,036$ ) et l'anémie (4,431 ;  $p=0,035$ ). Les infections sont également révélées comme un facteur significatif (8,436 ;  $p=0,003$ ).

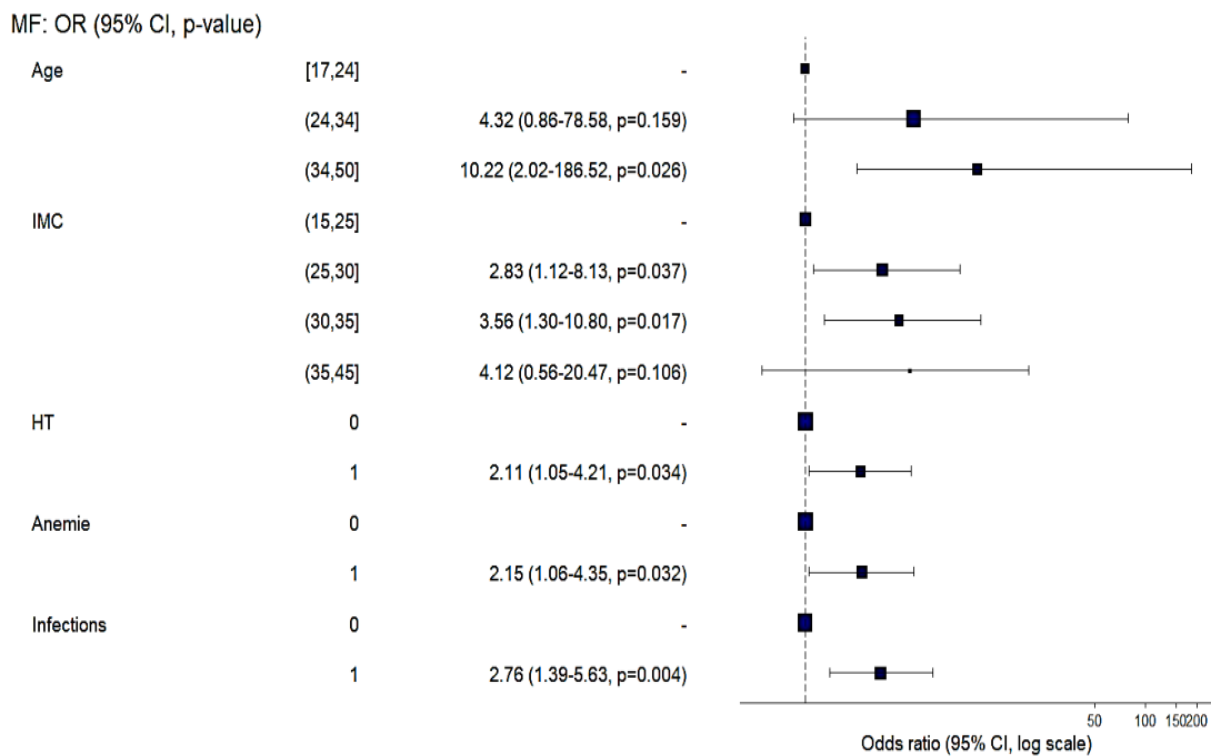
Une fois le meilleur modèle sélectionné, nous recalculons les odds ratios nouvellement ajustés du modèle prédictif final. Les odds ratios et les *valeurs-p* sont modifiés. Ainsi, on note l'effet le plus fort de l'âge entre [34-50] avec 376,01% ; la catégorie d'IMC entre [30-35] avec 130,88%, suivi de la catégorie d'IMC entre [25-30] avec 103,97%, puis les infections

avec 101,56%. Un effet faible est observé pour l'anémie avec 79,23% et l'hypertension avec 77,65%.

Pour avoir une meilleure vue d'ensemble des facteurs influençant les malformations congénitales sur le modèle retenu, les OR sont présentés dans un modèle forestier. Les OR sont de nouvelles estimations ajustées dans le modèle prédictif, comme le montre la figure IV.13.

Les *valeurs-p* des ORa des facteurs sélectionnés sont inférieures aux *valeurs-p* des OR. Nos résultats ont montré une diminution des odds ratios de certains facteurs influant qui peuvent augmenter le risque de malformations congénitales dans le modèle retenu par rapport à l'analyse univariée et multivariée.

Des facteurs tels que l'âge > 35 ans, IMC > 25, l'hypertension, l'anémie et les infections apparaissent sur le côté droit de la ligne verticale du modèle forestier qui représente l'estimation des facteurs de risque dans la population générale confirmant leur association positive avec les malformations congénitales (partie droite de l'axe de la forêt).



**Figure IV.13.** La force et l'influence des facteurs de risque associés sur les malformations.

*Signification* : MF : Malformations ; OR : Odds Ratio ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; -value : la *valeur-p* ; Niveau de consommation de nutriments : 1 : faible, 2 : modéré, et 3 : élevé ; Partie droite de la forêt : effet positif, partie gauche : effet négatif.

### IV.1.5. Analyse des Correspondances Multiples

Pour améliorer encore notre analyse des risques et des facteurs de risque associés, nous avons réalisé une ACM pour analyser la distribution des femmes enceintes en fonction de l'association des facteurs de risque. L'ensemble de données contient 786 personnes et 45 variables, y compris le risque et les niveaux de tous les facteurs associés.

#### A. Les fausses couches

La première analyse est effectuée au risque d'avoir une fausse couche. L'inertie des axes factoriels indique d'une part si les variables sont structurées et suggère d'autre part le nombre judicieux de composantes principales à étudier. Les 2 premiers axes de l'analyse expriment 14,48% de l'inertie totale du jeu de données, cela signifie que 14,48% de la variabilité totale du nuage des individus (ou des variables) est représentée dans ce plan. C'est un pourcentage très faible, et le premier plan ne représente donc seulement qu'une part de la variabilité contenue dans l'ensemble du jeu de données actif.

Cette valeur est supérieure à la valeur de référence de 9,82%, la variabilité expliquée par ce plan est donc significative (cette inertie de référence est le quantile 0,95-quantile de la distribution des pourcentages d'inertie obtenue en simulant 445 jeux de données aléatoires de dimensions comparables sur la base d'une distribution uniforme).

Une estimation du nombre pertinent d'axes à interpréter suggère de restreindre l'analyse à la description des 7 premiers axes. Ces composantes révèlent un taux d'inertie supérieur à celle du quantile 0,95-quantile de distributions aléatoires (40,07% contre 31,68%). Cette observation indique que seuls ces axes sont porteurs d'une véritable information. En conséquence, la description de l'analyse sera restreinte à ces seuls axes. Les individus libellés sont ceux ayant la plus grande contribution à la construction du plan. Les variables libellées sont celles les mieux représentées sur le plan. Les deux premiers axes occupent 16,13% du plan.

**Axe 1** : oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (à droite du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (à gauche du graphe) et occupe 8,13% de l'espace.

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives sur l'axe partage une forte fréquence de ne pas avoir une fausse couche (FC\_0) pour les femmes d'âge entre ]20-35], ayant du stress et justifiant des mêmes paramètres par rapport au régime alimentaire.

**Groupe 2** : avec des coordonnées positives sur l'axe partage une forte fréquence en cas d'infections et un régime alimentaire modéré en générale, et une faible fréquence dans le cas contraire.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence en cas d'âge entre ]35-53], pas de stress et un régime alimentaire pauvre et une faible fréquence en cas d'un régime modéré ou excessif en œufs, poissons, viande et modéré en fruits-légumes, boissons, sucreries et produits laitiers.

**Axe 2** : oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (en haut du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (en bas du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence pour les femmes qui suivent un régime modéré en générale et ont des infections et une faible fréquence pour les femmes qui suivent un régime pauvre ou excessif en nutriments.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence de ne pas avoir des fausse couches (FC\_0) en cas d'un régime excessif (en exception des fruits-légumes et sucreries), et d'âge entre ]20-35]. Une faible fréquence pour les femmes non stressées, d'âge entre ]35-53] et qui suivent un régime pauvre (en poissons, viande, œufs, céréales et boissons) et modéré (en œufs, viande et poissons).

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence pour les femmes d'âge entre ]35-53], non stressées et qui suivent un régime pauvre et une faible fréquence en cas d'un régime excessif en nutriments (Figure IV.14).

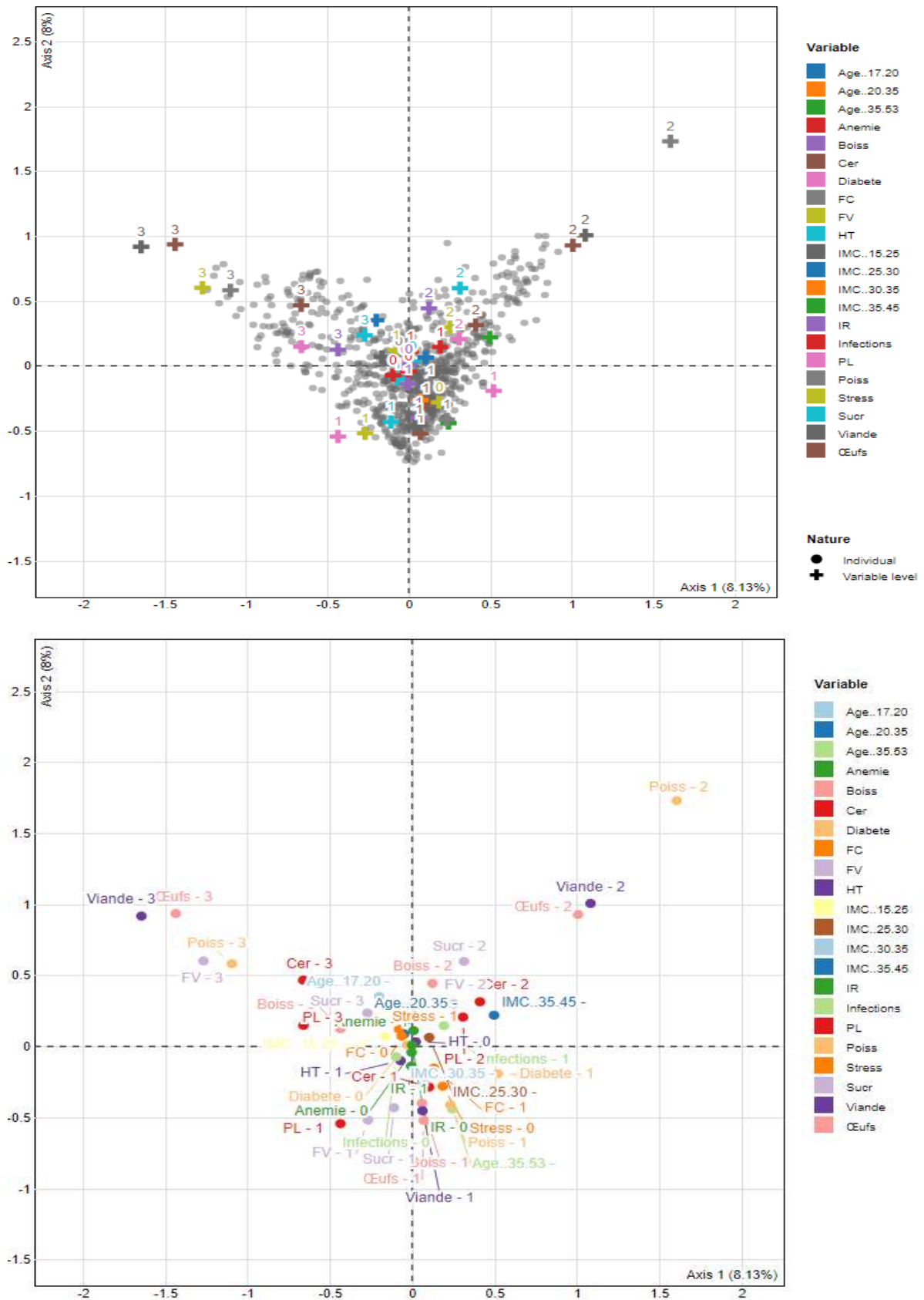


Figure IV.14. Graphe des fausses couches et des facteurs de risque (ACM plan 1-2).

**Axe 3** : oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (à droite du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (à gauche du graphe) et occupe 6,5%.

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence d'avoir des fausses couches (FC\_1), pour les femmes d'âge entre ]35-53], d'IMC entre ]30-35], présence de pathologies (à l'exception de l'anémie) et qui suivent un régime modéré en céréales et pauvre en œufs. Une faible fréquence ou pas de cas de fausse couche (FC\_0) en cas d'IMC entre [15-25], absence des pathologies et un régime pauvre en céréales et modéré en poissons.

**Groupe 2** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence d'avoir de fausse couche (FC\_1), si l'IMC est entre ]30-35], pas d'insuffisance rénale, le régime est modéré en viande, poissons, œufs, excessif en œufs, sucreries, céréales et boissons. Une faible fréquence ou pas de fausse couche (FC\_0) si l'IMC est entre [15-25], il y a insuffisance rénale, pas d'hypertension et le régime est pauvre en œufs, viande, poissons et modéré en céréales, boissons et sucreries.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence de ne pas avoir de fausse couche (FC\_0) si l'IMC est entre [15-25], l'âge entre ]20-35], pas d'hypertension, stress, insuffisance rénale et diabète, un régime pauvre en viande, œufs et poissons. Une faible fréquence d'avoir une fausse couche (FC\_1) si l'IMC est entre ]30-35], l'âge entre ]35-53], il y a de l'hypertension, l'insuffisance rénale, diabète, stress, un régime modéré en viande et poissons et excessif en sucreries.

**Axe 4** : occupe 5,62% et oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (en haut du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (en bas du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence d'avoir de fausse couche (FC\_1) si l'IMC est entre ]30-35], pas d'insuffisance rénale, un régime alimentaire modéré en viande, poissons, œufs, excessif en œufs, sucreries, céréales et boissons, mais une faible fréquence ou pas de fausse couche (FC\_0) si l'IMC est entre [15-25], il y a de l'insuffisance rénale, pas d'hypertension, un régime pauvre en œufs, viande, poissons et modéré en céréales, boissons et sucreries.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence d'avoir une fausse couche (FC\_1) si l'âge est entre ]35-53], l'IMC entre ]30-35], présence des pathologies (à l'exception de l'anémie), un régime modéré en céréales et pauvre en œufs. Une faible

fréquence ou pas de fausse couche (FC\_0) si l'IMC est entre [15-25], absence de pathologies, un régime pauvre en céréales et modéré en poissons (Figure IV.15).

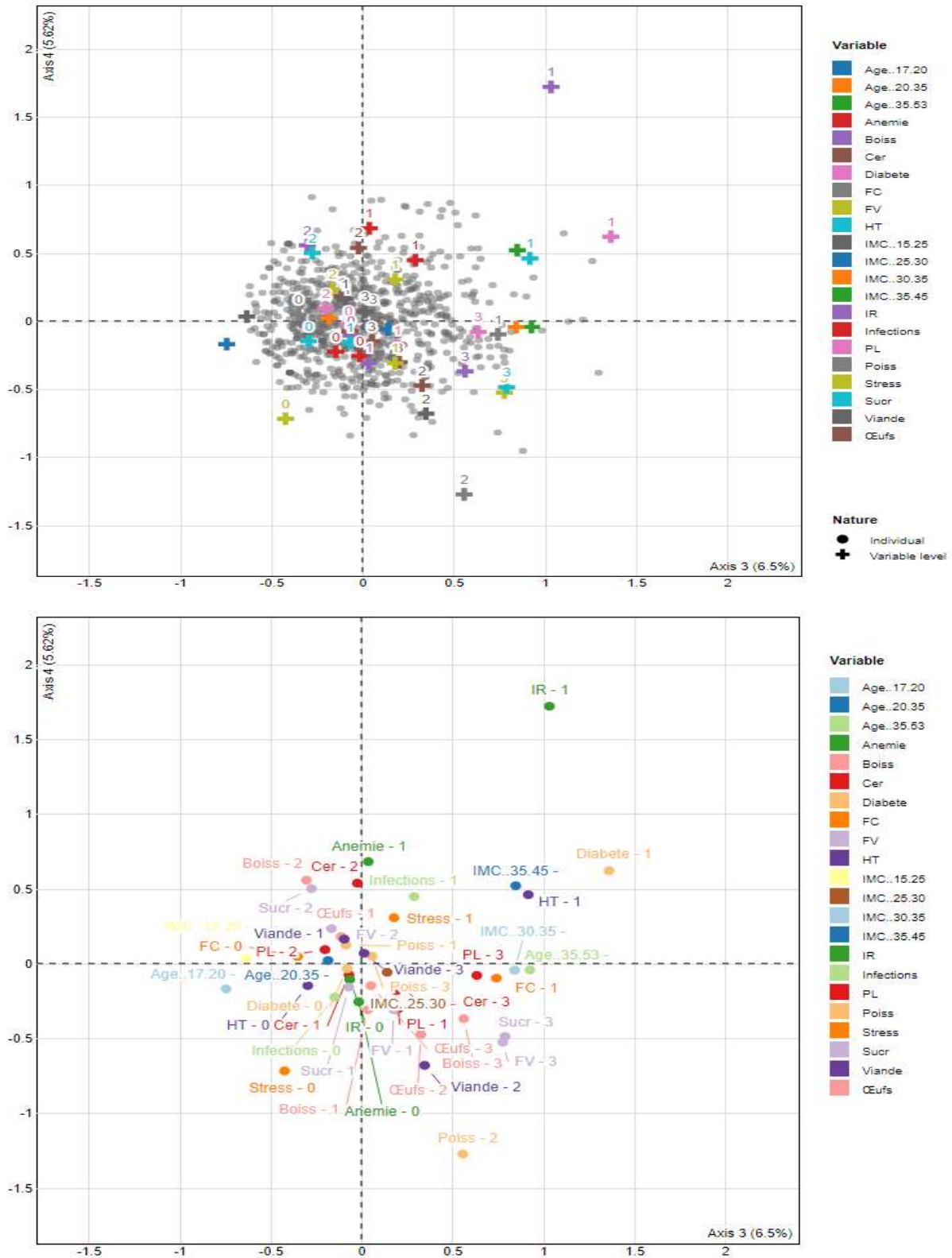


Figure IV.15. Graphe des fausses couches et des facteurs de risque (ACM plan 3-4).

**Axe 5** : oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (à droite du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (à gauche du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives est associé à une forte fréquence d'avoir de fausse couche (FC\_1) si l'IMC est entre ]30-35], pas d'anémie, stress, infections et insuffisance rénale, un régime modéré en céréales et fruits-légumes et excessif en produits laitiers et sucreries. Une faible fréquence ou pas de cas de fausses couches (FC\_0) si l'IMC est entre [15-25], présence d'anémie, stress, infections et insuffisance rénale et un régime pauvre en céréales, fruits-légumes et sucreries ou excessif en céréales.

**Groupe 2** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence de ne pas avoir de fausse couche (FC\_0) en cas d'âge entre ]20-35], d'IMC entre [15-25], pas d'anémie, et un régime excessif (à l'exception d'œufs et de viande) même s'il y a des femmes d'IMC entre ]35-45]. Une faible fréquence d'avoir de fausse couche (FC\_1) si l'âge entre ]35-53], l'IMC entre ]30-35], il y a de l'anémie, un régime pauvre en céréales, sucreries et boissons et modéré en fruits-légumes, produits laitiers et boissons.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence d'occurrence de fausse couche (FC\_1), si l'âge est entre ]35-53], il y a de l'anémie et l'hypertension, pas d'insuffisance rénale et un régime pauvre en céréales, boissons et sucreries et modéré en produits laitier, fruits-légumes. Une faible fréquence ou pas de fausse couche (FC\_0) en cas d'âge entre ]20-35], pas d'anémie, il y a l'insuffisance rénale, un régime modéré en céréales, excessif en boissons, sucreries, céréales ou pauvre en produits laitiers.

**Groupe 4** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence ou pas de fausse couche pour femmes avec IMC entre [15-25], même s'elles ont des infections, insuffisance rénale, anémie et stress, et suivent un régime pauvre en fruits-légumes, produits laitiers, sucreries et modéré en poissons, et une faible fréquence d'avoir une fausse couche pour les femmes d'IMC entre ]30-35], sans infections, insuffisance rénale, anémie, stress et qui suivent un régime modéré en fruits-légumes, céréales et excessif en produits laitiers.

**Axe 6** : oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (en haut du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (en bas du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence et pas de fausses couches pour les femmes d'IMC entre [15-25], ont des infections, insuffisance rénale, anémie et stress et suivent un régime pauvre en fruits-légumes, produits laitiers, sucreries et modéré en

poissons. Une faible fréquence d'avoir de fausse couche (FC\_1) pour les femmes d'IMC entre ]30-35], n'ayant pas d'infections, d'insuffisance rénale, d'anémie ni de stress et suivent un régime modéré en fruits-légumes, céréales et produits laitiers.

**Groupe 2** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence de ne pas y avoir de fausse couche (FC\_0) pour les femmes d'âge ]20-35], d'IMC [15-25], ou IMC entre ]35-45] et pas d'anémie et suivent un régime excessif en céréales, boissons, fruits-légumes, sucreries et produits laitiers. Une faible fréquence d'avoir de fausse couche (FC\_1) en cas d'âge entre ]35-53], IMC entre ]30-35], anémie et un régime pauvre en céréales, sucreries, boissons et modéré en fruits-légumes et produits laitiers.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence d'avoir de fausse couche (FC\_1) en cas d'âge entre ]35-53], anémie, hypertension, pas d'insuffisance rénale et un régime pauvre en céréales, sucreries et boissons, modéré en produits laitiers et fruits-légumes. Il y a une faible fréquence ou pas de fausse couche si l'âge est entre ]20-35], pas d'anémie, il y a de l'insuffisance rénale, le régime est pauvre en produits laitiers, modéré en céréales, ou excessif en boissons, sucreries, céréales et produits laitiers.

**Groupe 4** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence en cas d'IMC ]30-35], pas d'anémie, ni d'insuffisance rénale, ni infections, ni stress et un régime modéré en céréales, fruits-légumes et excessif en produits laitiers et sucreries. Une faible fréquence ou pas de fausse couche (FC\_0) si l'IMC est entre [15-25], les pathologies (à l'exception de l'hypertension et de diabète) et un régime pauvre en céréales, fruits-légumes, sucreries et riche en céréales (Figure IV.16).

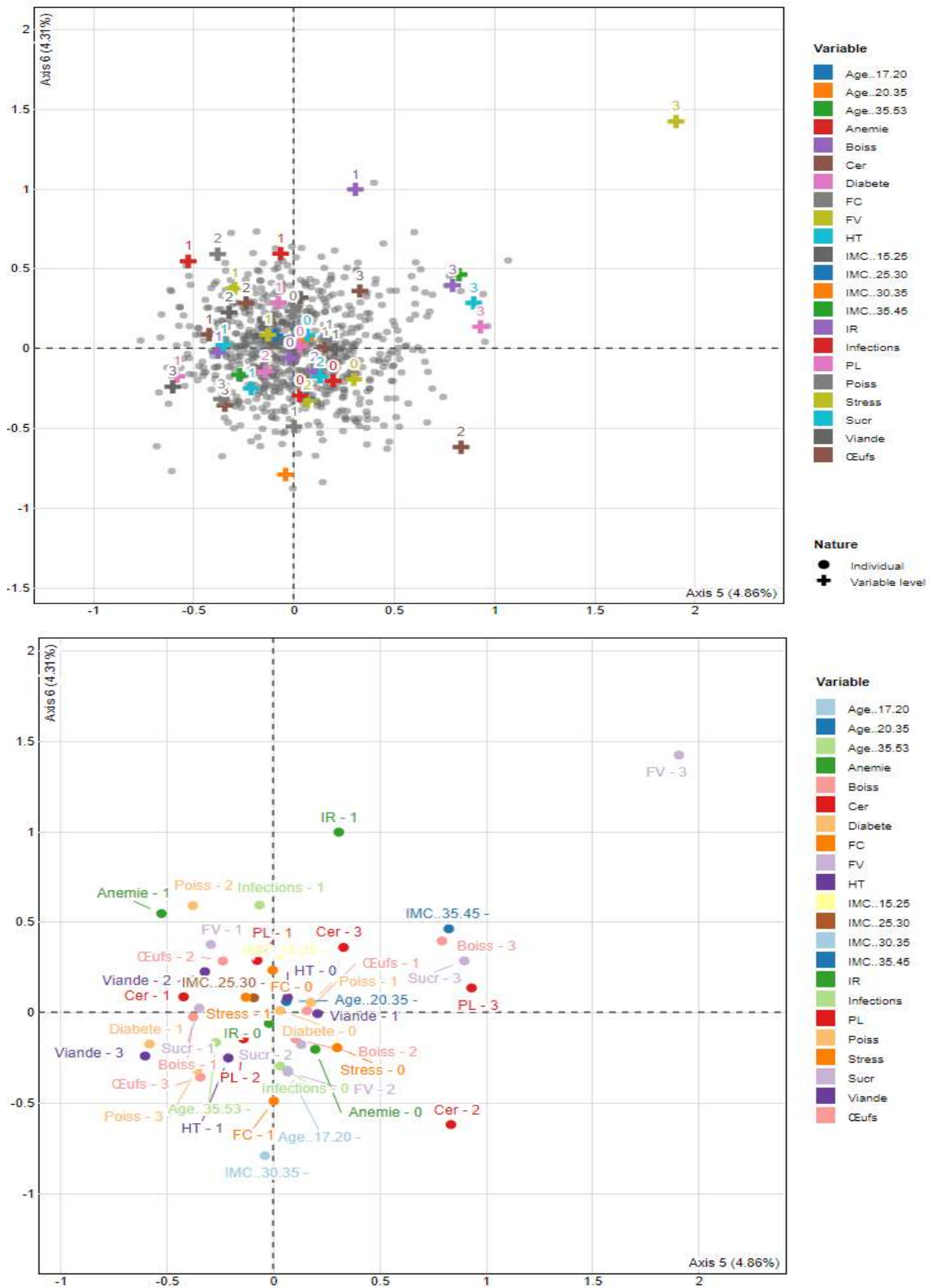
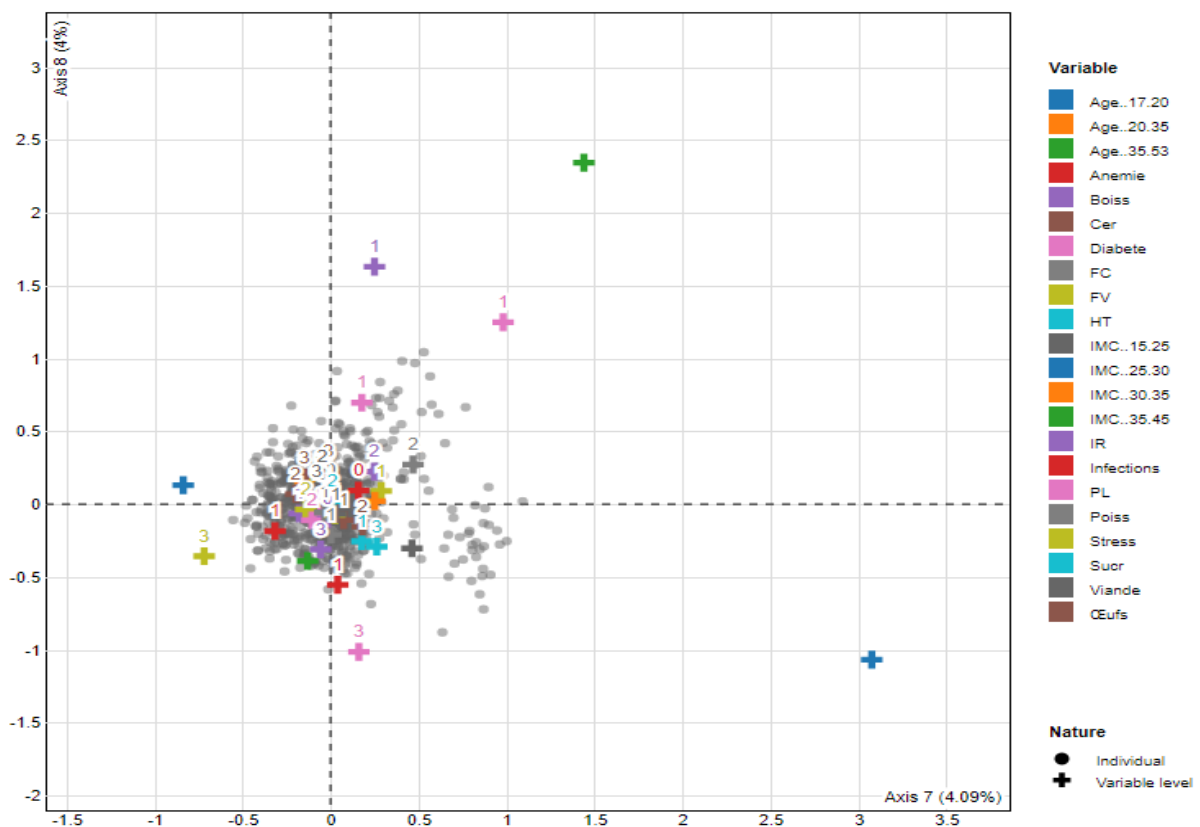


Figure IV.16. Graphe des individus et des variables (ACM) du plan 5-6.

**Axe 7** : occupe 4,09% et oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (à droite du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (à gauche du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence si l'âge est entre [17-20], l'IMC entre [15-25], pas d'infections, et un régime excessif en sucres et modéré en poissons. Une faible fréquence si l'âge est entre ]20-35], IMC > 25, il y a des infections et un régime pauvre en boissons.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence en cas d'IMC entre ]25-30], l'âge > 20, pas de diabète ni d'insuffisance rénale, il y a des infections et anémie, et un régime riche en fruits-légumes, pauvre en boissons et modéré en produits laitiers, et une faible fréquence si l'âge est entre [17-20], IMC > 30, avec diabète et une insuffisance rénale, pas d'infections ni d'anémie et un régime pauvre en produits laitiers et modéré en boissons et poissons (Figure IV.17).



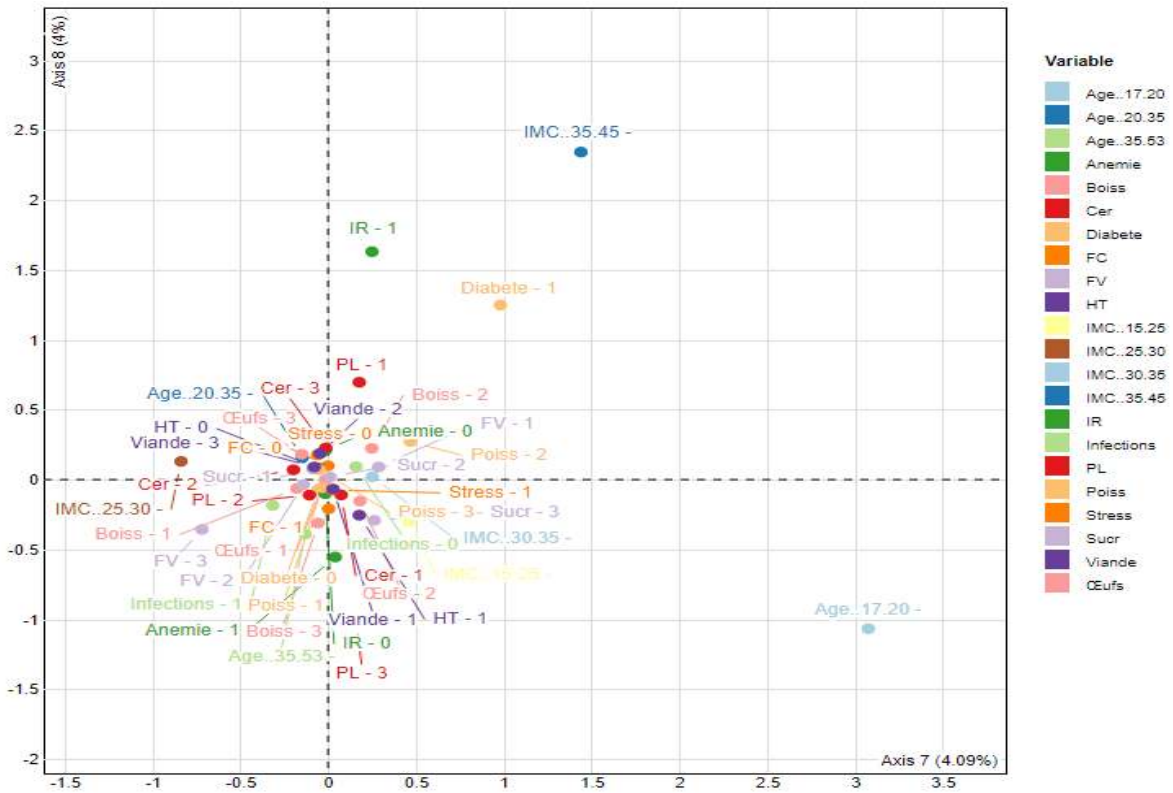


Figure IV.17. Graphe des fausses couches et des facteurs de risque (ACM plan 7-8).

### B. Les malformations

Concernant le risque de malformations, la même démarche que celle du risque de fausse couche est menée. L’analyse des correspondances multiples a détecté 28 individus très particuliers. Le cumul de leur contribution à la construction du plan atteint 18,8%. L’inertie des axes factoriels indique d’une part si les variables sont structurées et suggère d’autre part le nombre judicieux de composantes principales à étudier.

Les 2 premiers axes de l’analyse expriment 14,06% de l’inertie totale du jeu de données, cela signifie que 14,06% de la variabilité totale du nuage des individus (ou des variables) est représentée dans ce plan. C’est un pourcentage très faible et le premier plan représente donc seulement une partie de la variabilité contenue dans l’ensemble du jeu de données actif.

Cette valeur est supérieure à la valeur référence de 9,49%, la variabilité expliquée par ce plan est donc significative (cette inertie de référence est le quantile 0,95-quantile de la distribution des pourcentages d’inertie obtenue en simulant 482 jeux de données aléatoires de dimensions comparables sur la base d’une distribution uniforme).

Une estimation du nombre pertinent d'axes à interpréter suggère de restreindre l'analyse à la description des 5 premiers axes. Ces composantes révèlent un taux d'inertie supérieur à celle du quantile 0,95-quantile de distributions aléatoires (30,57% contre 22,59%).

**Axe 1** : occupe 8,14% et oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (à droite du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (à gauche du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence pour les femmes avec hypertension et stress, et suivent un régime riche en poissons, viande, œufs, céréales, boissons et produits laitiers. Une faible fréquence pour les femmes sans stress, et suivent un régime pauvre ou modéré en poissons, œufs, viande, céréales, boissons et produits laitiers.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence si l'âge est entre ]34-50], pas de stress et le régime est pauvre en générale. Une faible fréquence si le régime est riche ou modéré d'une manière générale.

**Axe 2** : occupe 7,94% et oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (en haut du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (en bas du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence en cas d'IMC entre ]25-30] et le régime est modéré en générale. Une faible fréquence si le régime est pauvre en fruits-légumes, sucreries et boissons et pauvre ou excessif en produits laitiers, poissons, œufs et viande.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence pour les femmes avec stress et hypertension, et suivent un régime excessif en poissons, viande, œufs, céréales, boissons et produits laitiers. Une faible fréquence pour les femmes sans stress et leur régime est pauvre ou modéré en poissons, œufs, viande, céréales, boissons et produits laitiers.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence si l'âge est entre ]34-50], pas de stress et le régime est pauvre en générale. Une faible fréquence en cas d'un régime modéré ou riche d'une manière générale (Figure IV.18).

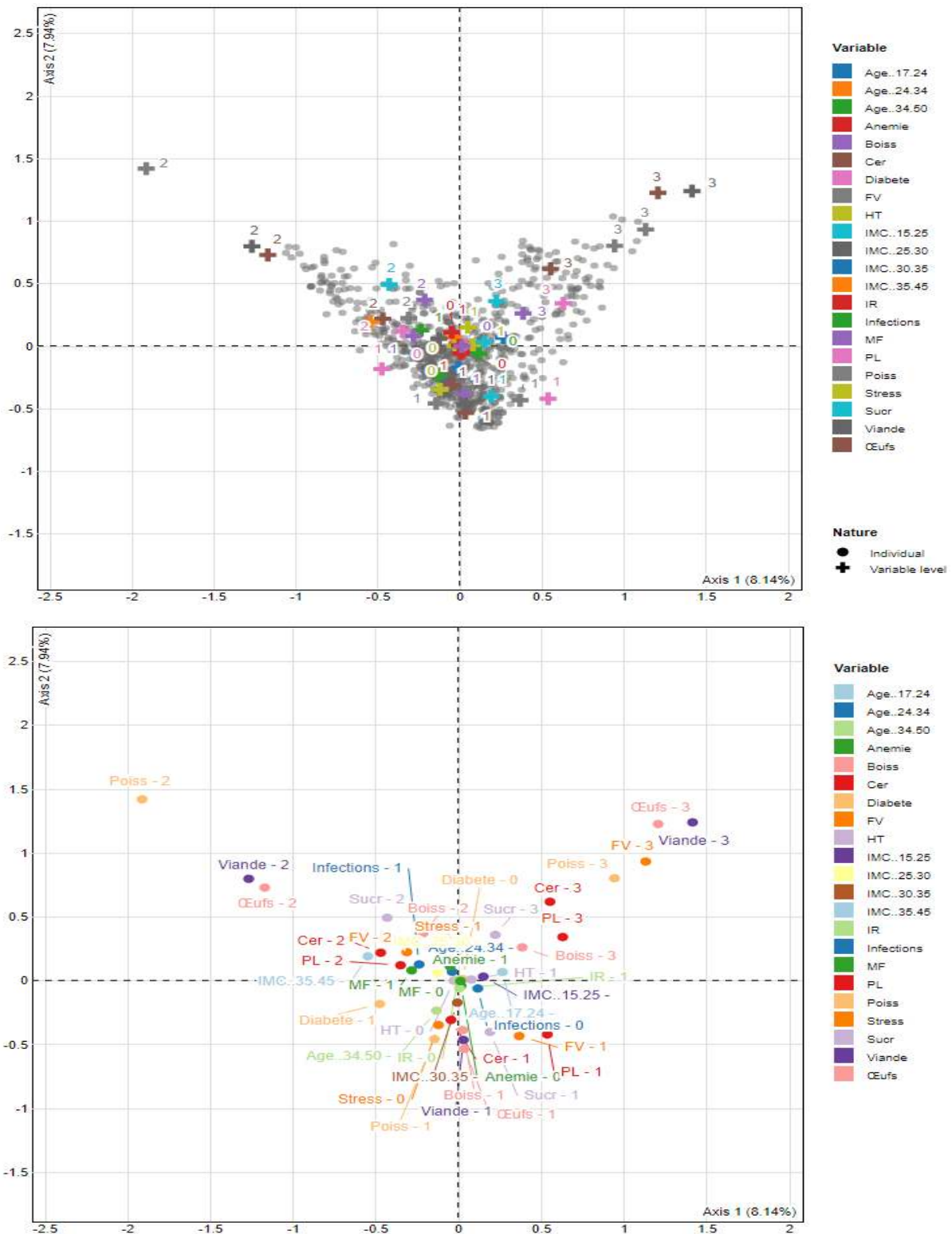


Figure IV.18. Graphe des malformations et des facteurs de risque (ACM plan 1-2).

**Axe 3** : occupe 6,4% et oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (à droite du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (à gauche du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence d'avoir des malformations (MF\_1) en cas d'âge [34-50], IMC > 25, toutes les pathologies (à l'exception de l'anémie) une et consommation excessive des produits laitiers. Une faible fréquence ou pas de malformations (MF\_0) si l'IMC est entre [15-25], âge > 17 ans, pas de pathologies (à l'exception de l'anémie) et une consommation modérée de produits laitiers.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence en cas d'absence des pathologies (à l'exception de diabète), et un régime pauvre en boissons, fruits-légumes, sucreries, et modéré en poissons et viande et une faible fréquence en cas d'âge entre [34-50], les pathologies (à l'exception diabète) et un régime modéré en boissons, sucreries, céréales et fruits-légumes.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence pour les femmes avec un IMC [15-25], qui n'ont pas d'hypertension et leur régime est modéré en boissons, fruits-légumes, sucreries, produits laitiers et céréales et pauvre en viande, œufs et poissons et une faible fréquence si l'IMC > 25, l'hypertension et un régime pauvre en fruits-légumes, boissons et produits laitiers, modéré en viande et poissons ou excessif en boissons et sucreries.

**Axe 4** : occupe 5,59% et oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (en haut du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (en bas du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence pour les femmes sans pathologies (exception diabète) et un régime pauvre en boissons, fruits-légumes et sucreries, et modéré en poissons et viande et une faible fréquence en cas d'âge entre [34-50], avec pathologies (à l'exception de diabète) et un régime modéré en boissons, sucreries, céréales et fruits-légumes.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence si l'IMC est entre [15-25], pas d'hypertension et un régime modéré en boissons, fruits-légumes, sucreries, produits laitiers et céréales et pauvre en viande, œufs et poissons. Une faible fréquence si l'IMC > 25, il y a l'hypertension et le régime est pauvre en fruits-légumes et produits laitiers et modéré en viande et poissons, et excessif en boissons et sucreries.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence d'avoir des malformations (MF\_1) en cas d'IMC > 25, d'âge entre [34-50], pathologies (à l'exception

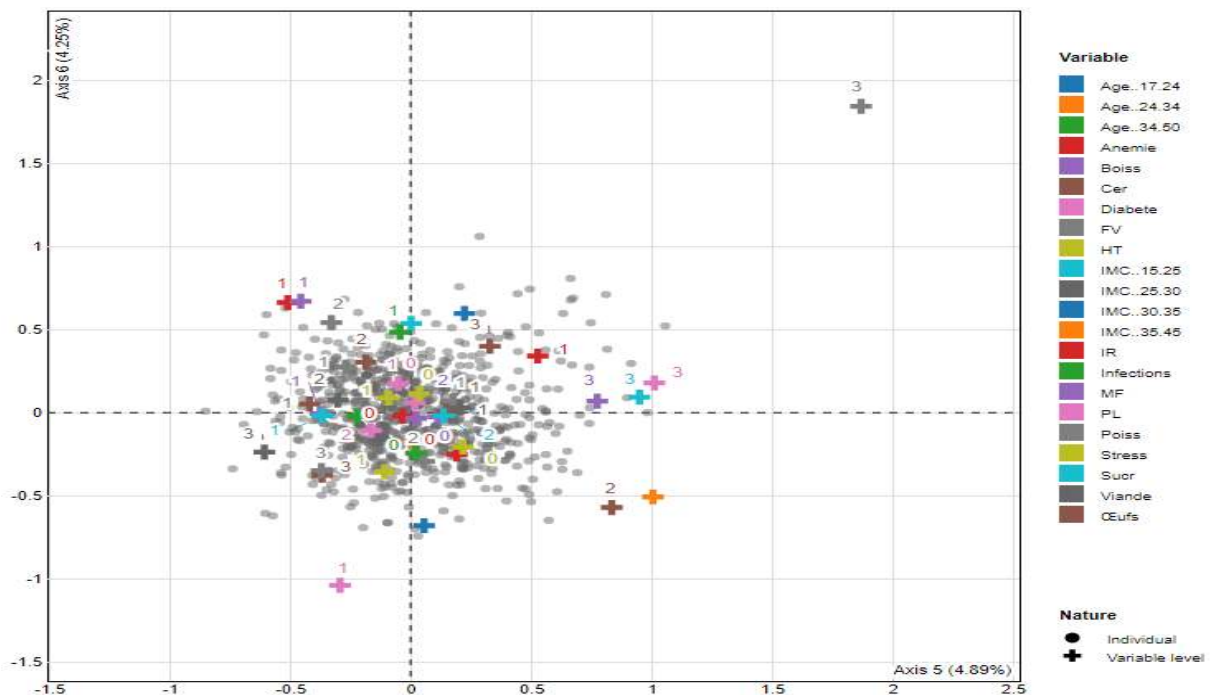


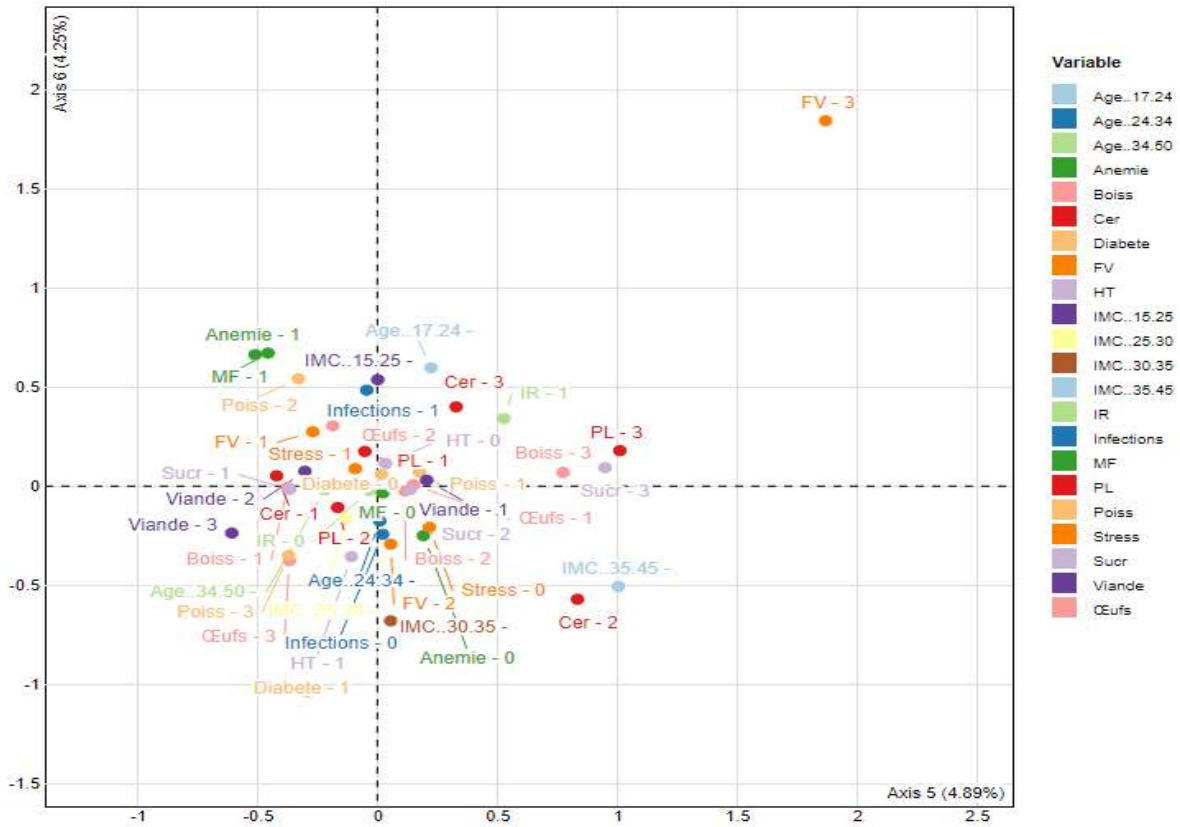
**Axe 5** : occupe 4,89% et oppose des individus caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe (à droite du graphe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (à gauche du graphe).

**Groupe 1** : avec des coordonnées positives partage une forte fréquence de ne pas avoir des malformations (MF\_0) pour les femmes sans anémie, ni stress, ni infections et qui suivent un régime modéré en céréales, excessif en sucreries, boissons, produits laitiers et fruits-légumes. Une faible fréquence d'avoir des malformations (MF\_1) pour celles d'IMC entre [15-25], avec anémie, stress et infections et qui suivent un régime pauvre en céréales, sucreries, boissons, fruits-légumes et modéré en produits laitiers.

**Groupe 2** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence d'avoir des malformations (MF\_1) si l'IMC est entre ]25-30], l'âge est entre ]34-50], pas d'insuffisance rénale ni stress, et le régime est pauvre en céréales, boissons et sucreries, modéré en produits laitiers et excessif en viande. Une faible fréquence ou pas de malformations (MF\_0) si l'IMC est entre [15-25], l'âge est entre [17-24], avec insuffisance rénale et un régime modéré en boissons, céréales et produits laitiers ou excessif en sucreries, céréales et produits laitiers.

**Groupe 3** : avec des coordonnées négatives partage une forte fréquence si l'IMC est entre [15-25], l'âge est entre [17-24], avec anémie, stress et insuffisance rénale et un régime pauvre en fruits-légumes, produits laitiers, céréales, sucreries et modéré en boissons. Une faible fréquence d'avoir des malformations (MF\_1) si l'IMC est entre ]25-30], pas d'anémie, ni stress, ni insuffisance rénale et un régime modéré en céréales, fruits-légumes et excessif en boissons, produits laitiers et sucreries (Figure IV.20).





**Figure IV.20.** Graphe des malformations et des facteurs de risque (ACM plan 5-6).

Cette analyse des correspondances multiples par groupe homogène constituant la population des femmes enceintes étudiées sur l'ensemble des axes significatifs retenus, fait ressortir les relations significatives particulières au sein d'un groupe spécifique entre les risques de fausses couches ou de malformations et les différents paramètres ou facteurs de vulnérabilité pouvant expliciter l'occurrence d'un des deux risques étudiés.

Elle permet par ailleurs d'identifier d'une part les facteurs les plus déterminants dans l'occurrence du risque et d'autre part l'association des facteurs qui affichent une omniprésence et une redondance dans toutes les situations.

A ce titre, l'analyse indique que les risques de fausses couches ou de malformations semblent fortement influencés par les facteurs liés à l'âge, l'IMC, la pathologie (anémie, insuffisance rénale, infections). Les autres facteurs interviennent de manière combinatoire et modérée en fonction des situations particulières d'un groupe à l'autre.

En effet, les résultats de l'ACM sont plus détaillés et en concordance avec les modèles prédictifs des facteurs sélectionnés par la technique descendante Stepwise. Nous constatons que la fréquence des deux risques augmente fortement lorsque l'âge se situe entre [35-50], l'IMC est de l'ordre de [25-30], lorsqu'il existe des pathologies, à savoir ; hypertension, stress,

infections, diabète et une alimentation pauvre de manière générale augmente l'occurrence des fausses couches.

D'un autre côté, l'occurrence des risques augmente quand il y a des pathologies à savoir le stress et le diabète et une mauvaise alimentation de manière générale. Cependant, les malformations augmentent en présence de pathologies ; en particulier, l'hypertension, l'anémie et les infections.

Alors que la fréquence des risques chez la femme enceinte est fortement diminuée avec des facteurs d'IMC entre [15-25], âge entre ]20-35], une absence de pathologies et une alimentation équilibrée. Ces derniers facteurs semblent être des facteurs de protection des femmes enceintes contre les risques de grossesse étudiés.

#### **IV.1.6. Classification Hiérarchique Ascendante (CHA)**

Enfin, pour identifier les similitudes au sein de notre population, nous avons réalisé une Classification Hiérarchique Ascendante (CHA) qui nous permet de déterminer la présence de groupes homogènes de sujets ou de variables fortement corrélés. Dans la première étape, CHA rassemble itérativement les données sur les femmes enceintes afin de générer un arbre de regroupement. Les paires de groupes les plus similaires sont successivement et itérativement fusionnées, jusqu'à ce que de grandes classes comprenant des sous-groupes émergents dans un dendrogramme<sup>1</sup>.

L'arbre de regroupement vise à illustrer l'association entre les facteurs et leur influence sur les risques dans cette population. La deuxième étape vise à rassembler des individus selon un critère de similitude préalablement défini. La distance existante entre chaque paire d'individus est exprimée dans une matrice de distance dans laquelle plus les deux facteurs sont dissemblables, plus la distance est grande et donc deux facteurs associés auront une distance nulle.

##### **A. Les fausses couches**

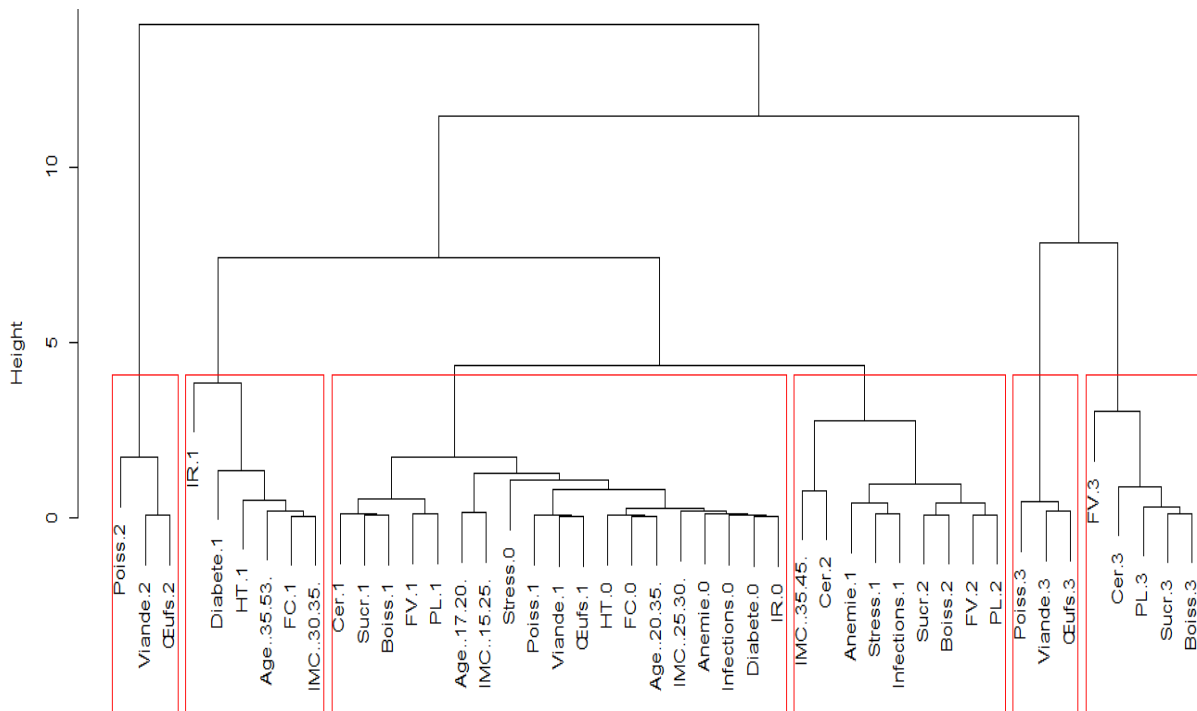
Après application de la CHA sur le modèle des fausses couches, nous avons observé que les facteurs : l'IMC > 30, suivi par l'âge > 35, sont les plus liés entre eux, donc fortement significatifs. Ils sont regroupés sous le même sous-arbre avec l'hypertension, le diabète et

---

<sup>1</sup> Le dendrogramme est un diagramme en arbre illustrant les relations de nature quelconque existant entre les objets d'un ensemble. En coupant cet arbre à une certaine hauteur choisie, nous produirons la partition souhaitée. Par conséquent, HCA permet de déterminer des groupes homogènes de sujets ou de variables plus fortement corrélés par rapport aux autres.

l'insuffisance rénale. Ce qui indique que l'ensemble de ces facteurs est à l'origine des fausses couches.

Les facteurs moins importants sont : une faible consommation de poissons, de viande et d'œufs. Les facteurs non significatifs sont l'âge entre [17-20] et entre [20-35], l'IMC entre [25-30] et les taux modérés de sucreries, boissons, produits laitiers et fruits-légumes. Enfin, les facteurs qui diminuent les fausses couches sont l'absence de pathologies et la faible consommation de sucreries, boissons, produits laitiers et fruits-légumes. Le dendrogramme de la CHA pour les fausses couches est illustré dans la figure IV.21.



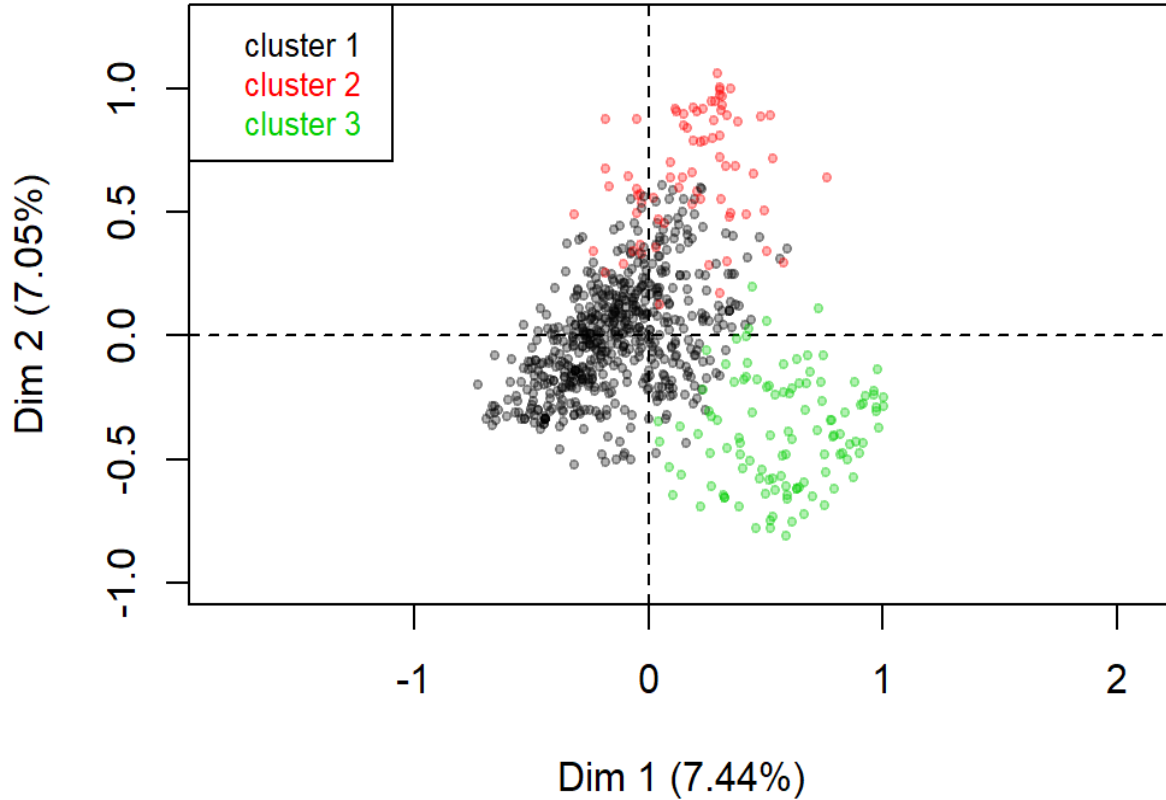
**Figure IV.21.** Dendrogramme de CHA pour les fausses couches.

Tandis que, la classification hiérarchique réalisée sur les fausses couches fait apparaître 3 groupes (Figure IV.22).

**Groupe 1 :** est composé de femmes partageant une forte fréquence si l'âge [35-53], le régime est pauvre en viande, œufs, poissons, céréales, boissons et sucreries et modéré en céréales et une faible fréquence en cas d'un régime modéré ou excessif en œufs, viande, poissons et céréales.

**Groupe 2 :** est composé de femmes partageant une forte fréquence suite à un régime modéré en viande, poissons, œufs, produits laitiers et fruits-légumes, et une faible fréquence en cas d'IMC [15-25] et un régime pauvre ou excessif en viande, œufs, poissons et pauvre en produits laitiers, sucreries et fruits-légumes.

**Groupe 3** : est composé de femmes partageant une forte fréquence liée au stress et le régime excessif en viande, œufs, poissons et céréales, et une faible fréquence si l'âge est entre ]35-53], pas de stress et le régime est pauvre ou modéré en poissons, viande, œufs, céréales et produits laitiers.

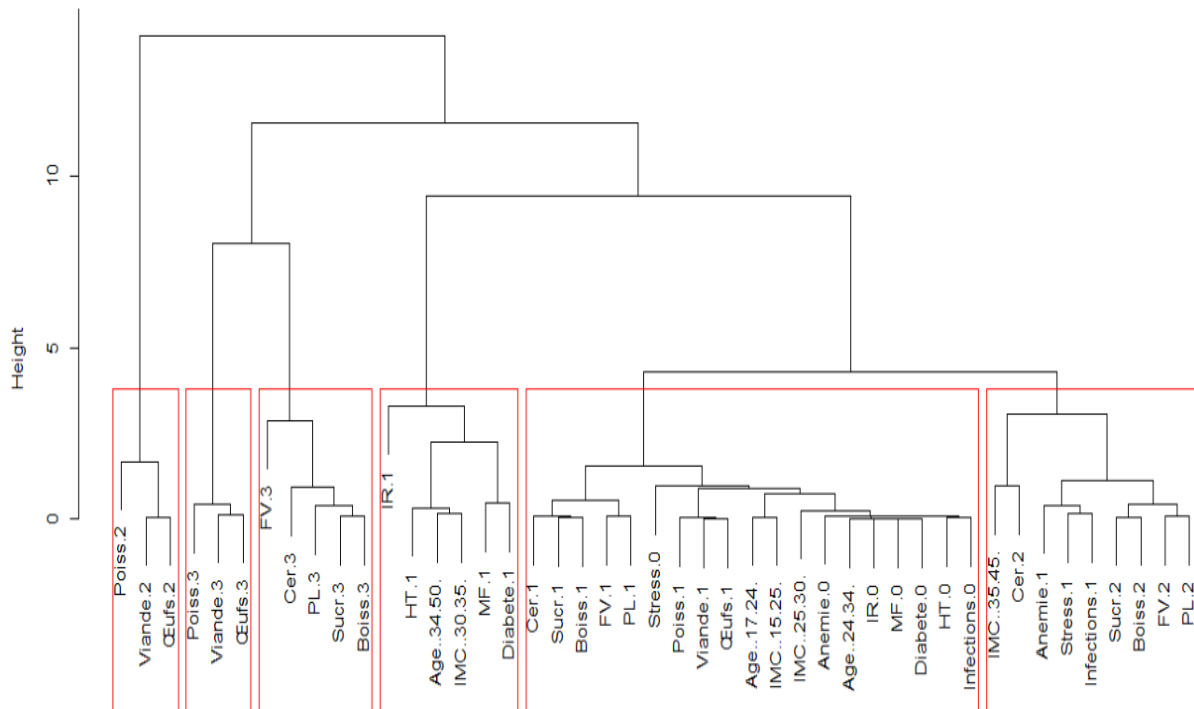


**Figure IV.22.** Clusters de la CHA pour les fausses couches.

## B. Les malformations

Concernant les malformations congénitales, nous avons observé que les facteurs : diabète, suivi par l'IMC  $> 30$  et l'âge  $> 34$ , sont les plus liés entre eux, donc fortement significatifs. Ils sont regroupés sous le même sous-arbre avec l'hypertension et l'insuffisance rénale. Ce qui indique que l'ensemble de ces facteurs est à l'origine des malformations.

Les facteurs non significatifs sont l'IMC entre ]25-30] et les taux modérés de nutriments de manière générale. Enfin, les facteurs qui réduisent les malformations congénitales sont l'âge entre [17-34], l'absence de pathologies et faible consommation de sucreries, de boissons et produits laitiers. Le dendrogramme de la CHA pour les malformations est illustré dans la figure IV.23.



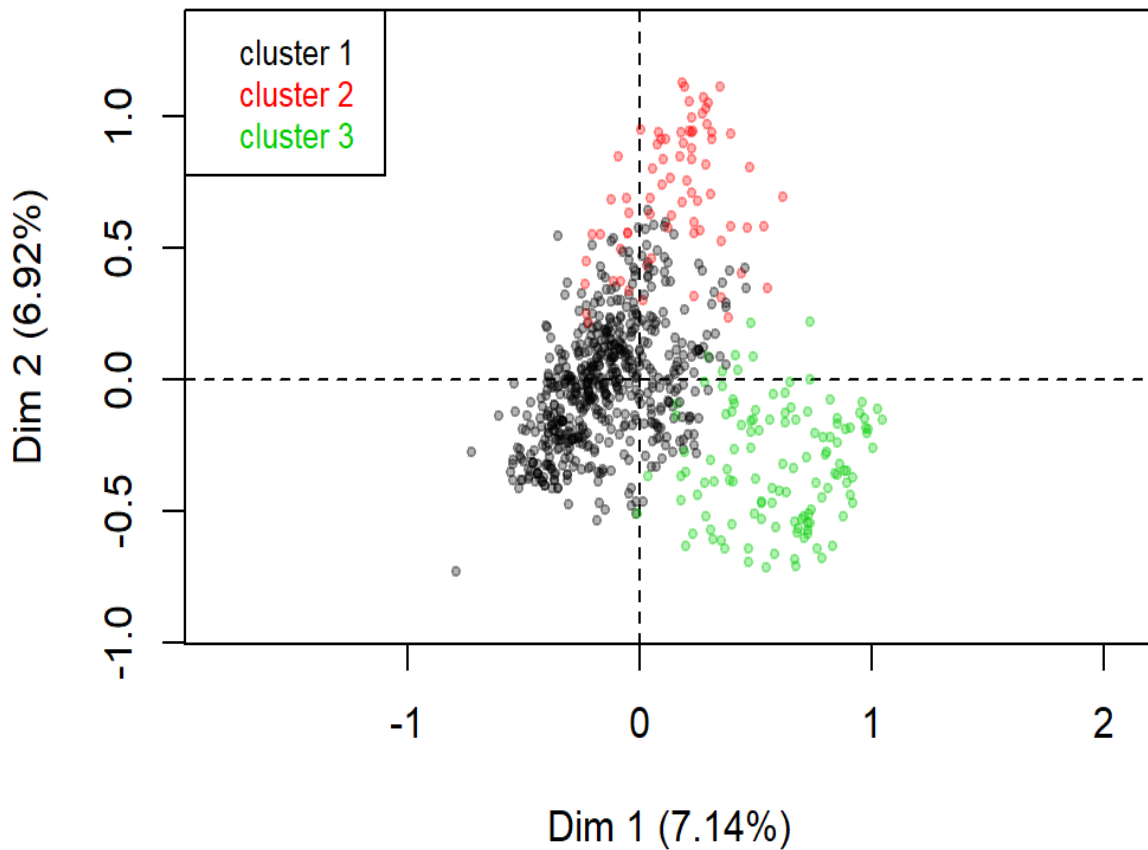
**Figure IV.23.** Dendrogramme de CHA pour les malformations.

La deuxième étape vise à rassembler les femmes selon un critère de similitude préalablement défini. La classification Hiérarchique Ascendante effectuée sur les variables du modèle de malformations congénitales révèle 3 groupes (Figure IV.24).

**Groupe 1 :** comprend les femmes partageant une haute fréquence en cas d'une alimentation pauvre en viande, œufs, poissons, céréales, boissons, sucreries et une basse fréquence en cas d'un régime alimentaire riche en œufs, viande, poissons, céréales et boissons.

**Groupe 2 :** comprend les femmes qui partagent une fréquence élevée si elles ont une alimentation modérée de viande, poissons, œufs, produits laitiers, fruits-légumes et sucreries. Une faible fréquence si elles ont une alimentation pauvre en viande, œufs, poisson, produits laitiers, sucreries, fruits-légumes et un IMC entre [15-25] ou une alimentation riche en poissons et en viande.

**Groupe 3 :** contient les femmes qui partagent une fréquence élevée avec le stress, une alimentation riche en viande, œufs, poissons, céréales, boissons et produits laitiers et partage une basse fréquence sans contrainte, ils ont une mauvaise alimentation ou modérée de poissons, de viande, d'œufs, de céréales, des produits laitiers et de boissons.



**Figure IV.24.** Clusters de la CHA pour les malformations.

#### IV.1.7. Schémas des modèles prédictifs des risques de périnatalité

##### A. Les fausses couches

Nous observons que les facteurs de risque des fausses couches sélectionnés par toutes les techniques sont : âge > 35, IMC > 30, hypertension ; tandis que les facteurs non communs sont : stress, diabète, insuffisance rénale, fruits et légumes, poissons et viandes. Le schéma du modèle prédictif des fausses couches est illustré dans la figure IV.25.

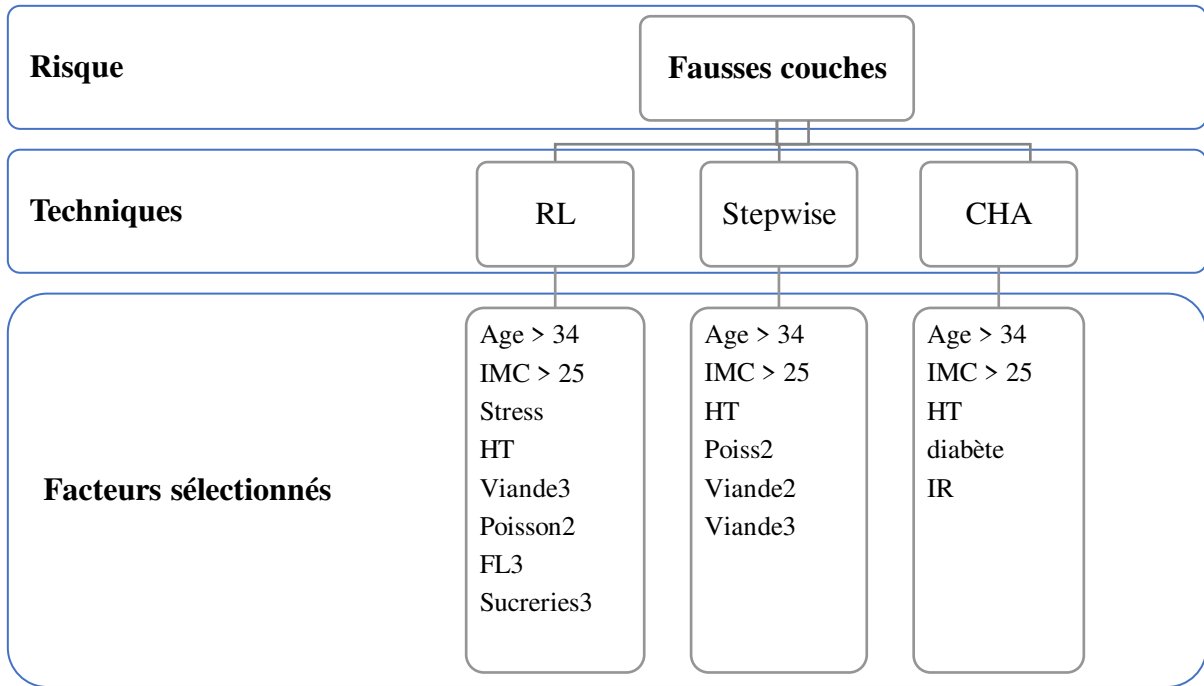


Figure IV.25. Schéma du modèle prédictif des fausses couches.

### B. Les malformations

Nous observons que les facteurs de risque des malformations sélectionnés par toutes les techniques appliquées sont : âge > 35, IMC > 30, hypertension, tandis que les facteurs non communs sont : diabète, insuffisance rénale, anémie, infections, fruits et légumes, œufs et viandes. Le schéma du modèle prédictif des malformations est illustré dans la figure IV.26.

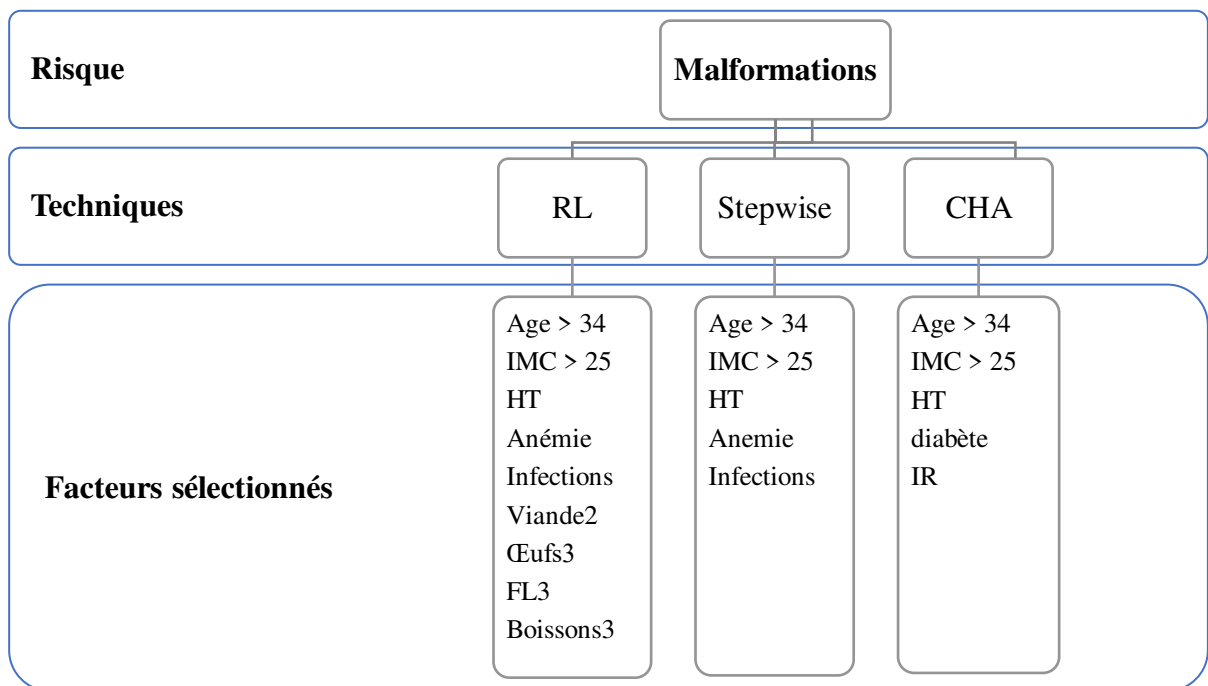


Figure IV.26. Schéma du modèle prédictif des malformations.

# DISCUSSION

## IV.1. Discussion

La plupart des complications qui apparaissent au cours de la grossesse pourraient être évitées ou traitées. D'autres, qui existaient auparavant, s'aggravent à ce moment-là, surtout si elles ne sont pas prises en compte dans le cadre des soins. Les principales complications, qui représentent 75% de l'ensemble des décès maternels selon l'OMS (OMS, 2019), sont les suivantes :

- Hémorragie sévère (pour l'essentiel après l'accouchement),
- Avortement pratiqué dans de mauvaises conditions de sécurité,
- Complications dues à l'accouchement,
- Autres causes de complications sont associées à des maladies de périnatalités comme le paludisme et le VIH durant la grossesse,
- Les fausses couches,
- Les malformations,
- Les mort-nés.

Dans notre travail, nous avons étudié les complications de la grossesse à savoir, les fausses couches et les malformations, et les facteurs de risque associés dans une partie d'une population de femmes enceintes de l'Est de l'Algérie, particulièrement dans certaines communes de la région de la wilaya de Batna. De nombreux facteurs sont couverts dans notre étude, à savoir les maladies de périnatalité, telles que le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, les infections, le stress et l'anémie.

Les facteurs nutritionnels ont été également abordés dans cette recherche comme un autre ensemble de facteurs de risque tout aussi important, comme les poissons, les œufs, les boissons, les produits laitiers, les viandes, les céréales, les sucreries et les fruits-légumes. L'ensemble de ces facteurs peut constituer un modèle prédictif de la survenue d'un risque comme les fausses couches ou les malformations.

Tout au long du processus de notre recherche, nous avons cherché à trouver des réponses, à discuter la dépendance de tous les facteurs déjà identifiés et à prédire les risques de grossesse. Nous avons surtout balayé les études concernant les complications de grossesse dans le monde et en Algérie.

Nous constatons que plusieurs travaux scientifiques ont été consacré pour étudier les facteurs de risque et leur incidence sur la grossesse. Quelques-uns se sont focalisés sur les facteurs pathologiques et d'autres sur certains nutriments. Tandis que, dans notre étude, nous

avons essayé d'étudier une grande partie des facteurs de risque en combinant ceux avec des impacts sociodémographiques, pathologiques et nutritionnels.

Les complications les plus fréquentes de la grossesse sont les fausses couches ou l'avortement spontané et les malformations. La fausse couche se produit avant 24 semaines de gestation dans environ 20% des grossesses et dans 12 à 15% des grossesses cliniquement reconnues. Cependant, de nombreux cas de fausse couche ne sont pas signalés, en particulier ceux impliquant une perte prématurée du fœtus (Kicia et al., 2018).

En effet, il y a plusieurs raisons qui mettent en cause une fausse couche. Elles peuvent être des facteurs génétiques provoquant des fausses couches précoces récurrentes comme signalé par (Brezina, 2017). Soit à cause des travaux durs, au foyer ou en dehors de la maison, déjà rapporté par (Addati et al., 2014), ou bien à cause de plusieurs autres circonstances qui restent encore inconnues.

Si une fausse couche est survenue pendant le premier trimestre elle est généralement à cause d'une mort-fœtale avec un ORa (odds ratio ajusté) et à un intervalle de confiance (CI de 95%) estimé par 1,75 (95% IC : 1,37-2,22) pour les femmes âgées de 35 à 39 ans et 5,16 (95% IC : 3,45-7,52) pour les femmes de plus de 40 ans.

Environ trois (3) fausses couches sur quatre (4) se produisent pendant cette période. Si une fausse couche se produit après le premier trimestre de la grossesse, cela peut être le résultat d'un état de santé sous-jacent chez la mère. Les fausses couches tardives peuvent également être causées par une infection autour du fœtus, ce qui conduit à la perte des eaux avant toute douleur ou saignement. Parfois, ils peuvent être causés par le cou de l'ouverture précoce de l'utérus (Maconochie et al., 2007).

Nos résultats sont en accord avec ceux qui rapportent une prévalence élevée des risques, associée à un âge maternel avancé, à l'IMC, à certaines pathologies et à une alimentation déséquilibrée (García-Enguídanos et al., 2002; McClure et al., 2011). Les risques de grossesse sont discutés dans plusieurs autres travaux de recherche (Banno et al., 2020; Delabaere et al., 2014; Gardosi et al., 2013).

Selon l'analyse d'association (odds ratio (OR), IC 95%), notre étude a révélé que la survenue d'une fausse couche est fortement associée à L'IMC maternel supérieur ou égale à 25 kg/m<sup>2</sup>, IMC entre ]25-30] (OR 1,88 ; IC à 95% : 1,28-2,78 ;  $p=0,001$ ) et l'IMC entre ]30-35] (OR 3,59 ; IC à 95% : 2,35-5,51 ;  $p<0,001$ ). L'âge maternel plus que 35 ans (OR 1,75 ; IC à 95% : 0,75-4,37 ;  $p=0,208$ ) et l'hypertension (OR 1,67 ; 95 IC% : 1,16-2,39 ;  $p=0,006$ ) sont considérés comme des facteurs de risque importants et directement liés aux fausses couches.

Une alimentation excessive en viande (OR 0,60 ; IC à 95% : 0,33-1,04 ;  $p=0,075$ ) et modérée en poissons (OR 2,32 ; IC à 95% : 1,18-4,58 ;  $p=0,015$ ). A l'inverse, un IMC maternel inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, peut ne pas avoir d'impact sur un risque et sa survenue est considérablement réduite.

Nos résultats concernant l'âge sont cohérents avec ceux trouvés en Algérie et dans le monde. Des études publiées en Algérie, prouvent qu'il y a une augmentation considérable de l'incidence de l'avortement spontané est associée aux problèmes génétiques (Mellali et al., 2015), ou associée à l'âge maternelle, avec une augmentation de 7,2% chez les femmes âgées de 24 à 29 ans, suivi de 11% pour la tranche d'âge 35 à 39 ans, et enfin 16% pour celles âgées de 40 à 45 ans (Haoud et al., 2014).

Même si la majorité des travaux ont étudié l'association d'un seul ou de quelques facteurs, d'autres se sont intéressés aux facteurs de risque et leur incidence sur la grossesse, à savoir l'âge maternel qui influence fortement l'issue de la grossesse (Andersen et al., 2000; Fuchs et al., 2018). Ainsi, chez les femmes de moins de 30 ans, 1 sur 10 grossesses se terminera par une fausse couche, tandis que chez les femmes âgées de 35 à 39 ans, jusqu'à 2 grossesses sur 10 entraîneront une fausse couche et pour les femmes de plus de 45 ans, plus de 5 fausses couches surviennent dans 10 grossesses (Ben-David et al., 2016).

D'autres études ont prouvé qu'il existe un risque élevé de complications de fausses couches chez les mères obèses ou d'un IMC élevé, en raison des effets de la supplémentation alimentaire pendant la grossesse surtout chez les femmes enceintes qui ne pratiquent pas d'exercices physiques (Tabrizi et al., 2019).

Le surpoids et l'obésité au début de la grossesse augmentent les risques de fausses couches (Johansson et al., 2014). Le gain de poids pendant la grossesse, à son tour, a une relation avec le diabète gestationnel et l'hypertension qui donnent des issues néfastes (Heude et al., 2012). Afin de réduire le risque de prise de poids excessive et de contrôler tout changement ou problème, l'exercice et les activités physiques sont recommandés (Leppänen et al., 2014).

Le diabète gestationnel augmente le risque de fausses couches. Les femmes dans ce cas, ont des niveaux élevés de glucose dans le sang alors que leur corps est incapable de produire suffisamment d'insuline pour absorber l'excédent (Figuroa Gray et al., 2017). Pour les femmes enceintes diabétiques parmi notre population étudiée, le risque est de 4 fois plus élevé par rapport aux participants non diabétiques.

Plusieurs études montrent une augmentation de la fréquence du diabète de type II chez les sujets carencés en vitamine B12 (Kumthekar et al., 2012; Nervo et al., 2011; Pflipsen et al., 2009). L'étude effectuée par Pflipsen et al. (2009) sur le sérum de 203 patients ayant du diabète

de type II montre une diminution du taux de la vitamine B12, une augmentation du méthyl malonique acide (MMA) et de l'homocystéine.

Qureshi et al ont documenté que 33% des patients ayant un diabète de type II ont une carence en B12 (Qureshi et al., 2011). Le diabète de type I est également associé à une carence en vitamine B12. En effet, une étude effectuée sur 90 patients indiens montre que 45,5% d'entre eux ont un taux réduit en vitamine B12 (S. J. Kumari et al., 2012).

Par ailleurs, nos résultats sont en accord avec les chercheurs sur le fait que l'hypertension est la complication médicale la plus courante pendant la grossesse. Environ 70% des cas d'hypertension pendant la grossesse peuvent être attribués à l'hypertension gestationnelle/prééclampsie (HG-PE). Parmi 2% à 5% de toutes les grossesses, la HG évoluera vers la prééclampsie, définie comme la présence d'une pression artérielle élevée ( $\geq 140/90$  mmHg) (Pan et al., 2020).

Les complications de l'hypertension pendant la grossesse augmentent l'incidence de la morbidité et de la mortalité maternelles et périnatales. Les syndromes hypertensifs qui surviennent pendant la période gestationnelle touchent 6 à 8% des femmes enceintes et peuvent causer des dommages irréparables à la femme enceinte et au fœtus (Behrens et al., 2016).

L'hypertension augmente également le risque de problèmes graves tels que les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (Kharazmi et al., 2010). Si la pression artérielle est trop élevée, une pression supplémentaire est exercée sur les vaisseaux sanguins et les organes de la femme enceinte, tels que le cerveau, les reins et les yeux et peut également provoquer une fausse couche (Razak et al., 2018).

Le facteur stress est largement discuté également dans de nombreux articles scientifiques (Hall et al., 2017; Lynch et al., 2018). Il est considéré comme un facteur important et influant sur l'occurrence des fausses couches. Conformément à notre étude certains travaux de recherche ont conclu qu'il n'y a aucune preuve que le stress est une cause directe de la fausse couche (Nelson et al., 2003).

Cependant, autres chercheurs prouvent qu'il y a une association entre le stress et les fausses couches. Des antécédents d'exposition au stress psychologique peuvent augmenter le risque de fausse couche jusqu'à 42%, comme le prétend une étude dans laquelle les auteurs fournissent les preuves les plus cohérentes à ce jour concernant les effets néfastes du stress sur les femmes en début de grossesse (Qu et al., 2017).

Les chercheurs ont constaté que le risque de fausse couche est significativement plus élevé chez les femmes ayant des antécédents d'exposition au stress psychologique (Golbasi et

al., 2010). Le stress psychologique peut résulter de l'activation et la libération de plusieurs hormones qui peuvent avoir un impact sur certaines voies biochimiques essentiels pour le maintien d'une grossesse (Gardosi et al., 2013; Golbasi et al., 2010).

Concernant le deuxième risque étudié qui est la malformation congénitale, l'OMS l'a définie comme toute anomalie macroscopique présente à la naissance même si elle n'est pas immédiatement reconnue. Il s'agit d'anomalies de développement survenant principalement pendant la période d'organogénèse mais peuvent aussi se produire dès la fécondation ou lors des premières divisions cellulaires (OMS, 2010).

En termes généraux, une malformation est une déviation morphologique significative d'un organisme en voie de développement et qui se traduit par une altération importante du phénotype. C'est une défectuosité d'un champ survenue dès son origine. Le phénotype atteint intrinsèquement en son tout début en est profondément modifié (Hoang et al., 2013).

Selon l'OMS, l'incidence des malformations congénitales est estimée de 2 à 3% des naissances vivantes pour celles qui sont diagnostiquées à la naissance ou en période néonatale, elle est de l'ordre de 5 à 10% pour les anomalies moins évidentes et pour les troubles du développement, détectés plus tardivement (Pascal et al., 2001).

En ce qui concerne les facteurs de risque associés aux malformations dans la population de femmes enceintes, nous avons observé des similitudes mais aussi des altérités par rapport au risque de fausses couches. Sur la base de l'analyse d'association (odds ratio (OR), IC 95%), nous avons révélé que les malformations sont fortement associées à l'âge avancé ]35-50] (OR 10,93 ; IC 95% : 2,10-201,71 ;  $p=0,023$ ). Un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> qui est associé à une augmentation de la prévalence des malformations précoces chez les femmes enceintes avec un IMC entre ]25-30] (OR 2,38 ; IC 95% : 0,91-7,04 ;  $p=0,091$ ) et IMC entre ]30-35] (OR 3,12 ; IC 95% : 0,37 à 17,94 ;  $p=0,234$ ).

A l'inverse, un IMC maternel inférieur à 25,00 kg/m<sup>2</sup>, peut ne pas avoir d'impact sur les malformations, en d'autres termes ; le risque de malformations est considérablement réduit. La présence d'hypertension (OR 2,18 ; IC 95% : 1,04-4,57 ;  $p=0,038$ ), d'anémie (OR 2,08 ; IC 95% : 0,98-4,35 ;  $p=0,053$ ) et d'infections (OR 2,32 ; IC 95% : 1,18-4,58 ;  $p=0,015$ ) sont considérés comme des facteurs de risque importants et directs liés aux malformations.

Une consommation modérée de viande a conservé son effet avec un OR estimé à 1,97 (OR 0,73-4,98 ;  $p=0,163$ ). Une alimentation riche en œufs, boissons et fruits-légumes conservent aussi leurs effets comme facteurs de protection contre les malformations

congénitales (OR 2,69 ; 95% IC : 0,76-8,63 ;  $p=0,106$ ), (OR 1,84 ; 95% IC : 0,74-4,43 ;  $p=0,177$ ), (OR 3,08 ; 95% IC : 0,56-13,28 ;  $p=0,154$ ), respectivement.

De la même manière, les résultats obtenus pour les facteurs d'âge et d'IMC sont associés aux malformations. Ces résultats sont cohérents avec ceux des études effectuées en Algérie ou à travers le monde. Plusieurs recherches ont montré qu'il existe un risque élevé d'avoir des malformations chez les mères qui ont pris plus de poids pendant la grossesse (Ghemrawi, 2013; Picardie & Verne, 2018; Tabrizi et al., 2019).

Dans notre population, conformément à plusieurs études, les infections sont un facteur de risque direct pour les malformations congénitales. Ces infections provoquent des maladies rénales chroniques qui peuvent se développer pendant la grossesse, en particulier au premier trimestre et peuvent avoir des effets néfastes, pouvant être considérés comme fatales pour les mères et leurs bébés (Nelson et al., 2015).

Plusieurs infections se présentent, la *rubéole (rougeole allemande)*, la *vaginose bactérienne*, le *cytomégalo virus*, le *VIH*, la *chlamydia*, la *gonorrhée*, la *syphilis* et le *paludisme* (Culhane et al., 2001; Dong et al., 2016; Nelson et al., 2008).

L'intoxication alimentaire causée par la consommation d'aliments contaminés peut générer un large éventail d'infections et augmenter le risque de malformations et de fausses couches. Par exemple, la listériose suite à la consommation des produits laitiers non pasteurisés tels que le fromage bleu ; la toxoplasmose qui peut être attrapée en mangeant de la viande infectée crue ou insuffisamment cuite, la Salmonellose suite à la consommation d'œufs crus ou partiellement cuits (Apfelbaum & Romon, 2009; Boucif, 2015).

Les malformations congénitales sont essentiellement le résultat de diabète antérieur à la grossesse et méconnu (Busch-Brafin & Pinget, 2001). Dans le diabète gestationnel, le risque de malformations est faible. Par contre, dans le diabète pré-gestationnel, le risque de malformations congénitales sévères est multiplié par deux, voir par trois (Casson et al., 1997).

L'hypotrophie, la macrosomie, la prématurité, le retard de maturation pulmonaire, la mort fœtale in utero et la mort périnatale, ainsi que les troubles métaboliques fœtaux sont des complications communes à tous les types de diabètes sucrés. Une femme atteinte d'un diabète gestationnel donne naissance à un bébé qui présente un risque d'hypoglycémie, d'hypocalcémie et d'hyperbilirubinémie (Bécard et al., 2010).

Concernant les facteurs nutritionnels, plusieurs questions sont posées pour les femmes enceintes au sujet de leur régime et attitude diététique, qu'elles mangent ou non différemment

si oui ou non elles mangent pour deux, ou s'il y a un régime particulier pour chaque femme enceinte.

De nombreuses études qui ont été menées sur les besoins nutritionnels pendant la période de grossesse, ont insisté sur l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et des activités physiques quotidiennes tout au long de la période de grossesse (Bianchi, 2017; Mascret, 2011).

D'autres études ont souligné que la bonne nutrition est indispensable car elle couvre non seulement les besoins de la mère et son bébé, mais favorise aussi le bien-être de la mère, maintient le développement optimal du fœtus et favorise la croissance harmonieuse.

Par conséquent, pendant la grossesse, les besoins nutritionnels des femmes sont encore plus importants qu'à tout autre moment. Cela découle du fait que les mères nourrissent le fœtus. D'un autre côté, les seins commencent à se préparer pour l'allaitement et à se préparer à la production de lait après l'accouchement (Langman et al., 2018; Mascret, 2011; Sqalli Houssaini, 2010).

Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par les chercheurs (Bianchi, Mariotti, et al., 2016). La période de grossesse nécessite des changements majeurs dans la qualité de l'alimentation pour la qualité nutritionnelle et les mises à jour en fonction des préoccupations ; d'attitudes et de croyances, selon la recherche de (Bianchi, Huneau, et al., 2016).

Une grande attention a été accordée aux études liées à la nutrition pendant la grossesse, qui ont affirmé que le régime maternel devrait répondre aux besoins de la mère et du fœtus en croissance et fournir tous les éléments nécessaires pour que l'ovule fécondé devienne un fœtus viable (Langman et al., 2018).

Les femmes enceintes devraient connaître les lignes directrices en matière d'alimentation saine pour la grossesse (Lee et al., 2016) et incorporer les soins personnels dans leur mode de vie pour éviter les pertes de grossesse (Buck Louis et al., 2016; Duke et al., 2017; Laurenzi et al., 2020). Il est également remarquable dans la population étudiée sur la base des résultats obtenus, que la consommation quotidienne de fruits-légumes frais, en particulier pendant les 3 mois avant et après le début de la grossesse, diminuait les risques liés à la périnatalité.

Dans notre étude, les poissons et la viande sont les facteurs nutritifs les plus influant sur la survenue des fausses couches. Ces facteurs ne sont pas traités comme des facteurs séparés dans les travaux des chercheurs comme dans notre étude, ils sont généralement considérés comme un seul nutriment. Tandis que pour les malformations, un régime alimentaire pauvre peut causer l'anémie qui est un facteur influant la grossesse.

L'anémie est définie par un faible taux sanguin d'hémoglobine. Les seuils qui définissent l'anémie varient selon l'état physiologique (âge, sexe et grossesse) et ont été fixés par l'OMS pour différents groupes de population.

Plusieurs facteurs étiologiques interviennent dans la pathogénèse de l'anémie, cette dernière est souvent rencontrée chez les femmes enceintes. Les femmes enceintes et les patientes en post-partum vivant dans des conditions socio-économiques défavorables et dont les apports alimentaires sont inadaptés à leurs besoins nutritionnels sont concernées par cette pathologie.

L'anémie touche aussi les patientes qui présentent des métrorragies gravidiques, les accouchées par césarienne, et celles qui ont eu des complications hémorragiques pendant l'accouchement (Legroux, 2010).

Les besoins en fer, pour une femme, sont plus élevés pendant la grossesse que pendant les autres périodes de sa vie. Les besoins journaliers en fer chez la femme enceinte devraient être estimés selon le type d'alimentation de la future mère, le terme de grossesse et surtout l'état des réserves de l'organisme avant la grossesse (Martin, 2001).

La supplémentation n'a lieu que s'il y a la présence d'une carence associée à une anémie. C'est donc uniquement en cas d'anémie par carence martiale avérée, qu'une supplémentation en fer et en acide folique (nécessaire à la biosynthèse de l'hème et de l'hémoglobine), sera indiquée, de l'ordre de 40 à 60 mg/j et ce jusqu'à ce que l'anémie soit corrigée, ceci afin de prévenir à la fois les anémies de la grossesse et celles du nourrisson (Milman, 2011; PNNS, 2007).

Rappelons qu'au cours de la grossesse, le métabolisme maternel du fer s'adapte aux besoins du fœtus, le placenta riche en récepteurs de la transferrine, permet, par un phénomène d'endocytose, la captation du fer depuis l'espace maternel puis son transfert et son relargage vers l'espace fœtal. Le fer fixé sur la transferrine maternelle est transféré sur la transferrine placentaire puis fœtale avant d'être distribué aux différents tissus (Ayoubi et al., 2012).

Les études ont montré une forte augmentation de la mortalité maternelle lorsque le taux d'Hb maternelle tombe au-dessous de 5 g/dl (Demmouche & Moulessehou, 2011). Ainsi que, plusieurs études ont mis en évidence une corrélation significative positive entre anémie maternelle, fausse couche, malformation, prématurité, faible poids de naissance et parfois mortalité périnatale (Nikiéma et al., 2010). Le retentissement fœtal est d'autant plus important que l'anémie maternelle est présente tôt, voir avant la grossesse.

Compte tenu des risques pour le déroulement de la grossesse et l'issue de la gestation, il apparaît souhaitable de recommander une stratégie de prévention comprenant une supplémentation systématique en fer des femmes enceintes (Demmouche & Moulessehou, 2011).

Le faible apport en calcium peut aggraver le danger de la perte osseuse au dernier trimestre et le risque de développer une prééclampsie. C'est pourquoi les femmes devraient être encouragées à consommer des produits laitiers si elles ne le font pas ou pas assez.

La malnutrition ou la déficience des nutriments presque exclusivement dans les produits animaux, tels que les œufs et les fruits-légumes, peut générer une carence en vitamine A et en iode -qui sont des éléments très importants- qui peuvent conduire à l'anémie (Gernand et al., 2016).

Cette dernière peut provoquer à son tour des malformations congénitales selon les résultats obtenus dans notre étude et qui sont en accord avec les études effectuées dans ce domaine (Ayoubi et al., 2012; Cyr, 2011; Gernand et al., 2016; Konan et al., 2015).

Les femmes doivent-elles avoir un folate abondant lors de la conception. Pour ce faire et afin de réduire le risque d'anomalies, la prescription d'acide folique doit être systématique pour les femmes ayant un projet de grossesse.

Ce complément doit être pris au moins 3 mois avant la conception et jusqu'à huit semaines après le début de la grossesse (PNNS, 2019). Même si les conséquences sur l'issue de la grossesse sont encore discutées, il semble que la carence en folates pourrait expliquer un certain nombre de naissances prématurées (Morin et al., 2007).

Cette carence en folates entraîne de nombreux troubles comme l'anémie mégaloblastique, des malformations congénitales, des troubles neurologiques, des Spina bifida et des maladies cardiovasculaires (Gerhard & Duell, 1999; Scott, 2001). Cette carence est associée à l'accumulation de l'homocystéine toxique. La reméthylation de l'homocystéine étant bloquée, celle-ci s'accumule et provoque une hyperhomocystéinémie (Ghemrawi, 2013).

L'anémie mégaloblastique est la conséquence d'une déficience sévère en acide folique. Même en l'absence d'anémie, la carence en folates est associée à une augmentation de l'incidence des avortements spontanés, des retards de croissance intra-utérin, des accouchements prématurés et des faibles poids à la naissance (Abadie et al., 2001; Scholl & Johnson, 2000).

Il a été démontré que l'acide folique pris à raison de 400 µg/j durant la préconception, réduirait jusqu'à 70% le risque de donner naissance à un enfant atteint d'anomalies congénitales

touchant le tube neural (Czeizel & Dudas, 1992). La supplémentation en acide folique a aussi été associée à une diminution de l'incidence des malformations cardiaques.

Une supplémentation en folates est préconisée dès la phase pré-conceptionnelle puisqu'un tiers des femmes en âge de procréer ont des taux de folates érythrocytaires abaissés. En effet, le simple conseil diététique visant à augmenter la consommation de fruits et légumes est insuffisant pour majorer les apports des femmes (Dribault, 2014).

La carence en folates chez les femmes enceintes a été impliquée dans des anomalies du tube neural (ATN), avec une estimation de 300 000 cas dans le monde avant la mise en œuvre dans de nombreux pays de l'enrichissement obligatoire des aliments.

La nécessité des folates réside dans la production d'acides aminés et de certains acides nucléiques. Ils aident à la construction de nouvelles cellules, l'expansion du volume sanguin, et la croissance des tissus. Le déficit du folate provoque principalement des troubles hématologiques. Il peut conduire à la glossite, la diarrhée, la dépression, l'anémie et des malformations cérébrales (Pellanda, 2012; Scott, 2001).

Plusieurs risques peuvent survenir pendant la période de grossesse en raison de plusieurs paramètres, comportementaux et pathologiques (âge, IMC, hypertension, stress, activités physiques, diabète, anémie et infections).

Sur la base de l'analyse des données collectées à partir du sondage de 786 femmes enceintes de l'Est de l'Algérie (communes de la wilaya de Batna) et en combinant les différentes techniques statistiques utilisées, nous avons constaté qu'il existe plusieurs facteurs associés à ces risques et qu'il y a un modèle prédictif qui en découle.

Pour le risque des fausses couches et des malformations, nous avons observé que l'âge > 35, l'IMC > 30, l'hypertension ; sont les facteurs les plus influant des deux modèles sans omettre que le stress, le diabète, l'insuffisance rénale, les fruits et légumes, les poissons et les viandes sont des facteurs influant mais de moindre impact pour les fausses couches. Par ailleurs, pour les malformations, les facteurs de moindre influence sont : le diabète, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections, les fruits et légumes, les œufs et les viandes.

La connaissance de ces facteurs de risque permet d'établir des modèles de prédiction et des stratégies pour prévenir les effets tragiques de la grossesse et donc protègent la santé des mères et de leurs bébés.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Du point de vue de la durée de vie, la fertilité, la planification familiale et les considérations relatives à la grossesse revêtent une importance croissante pour toute femme enceinte et pour la société à laquelle elle appartient.

Malgré le fait que la plupart des grossesses se déroulent sans incidents et finissent à terme, certaines complications peuvent survenir en aggravant la situation. Les fausses couches et les malformations fœtales sont les risques les plus fréquents qui peuvent survenir pendant la grossesse en raison des paramètres nutritionnels, comportementaux et pathologiques.

En se basant sur l'analyse des données collectées d'une population à travers le sondage de 906 femmes enceintes de la wilaya de Batna, nous avons constaté qu'il existe plusieurs facteurs associés à ces risques.

Les principaux facteurs de risque identifiés dans cette étude sont l'âge maternel, l'IMC des femmes, les maladies de périnatalité (l'hypertension, l'anémie, les infections, le stress et le diabète) et les carences nutritionnelles qui entraînent d'autres comorbidités pendant la grossesse.

La nutrition est apparue comme un élément central jouant un rôle crucial, non seulement pour la santé de la femme enceinte, mais aussi pour celle de sa postérité. Toute carence en nutriments ou en vitamines, comme la vitamine D, B12, les fruits et légumes peut entraîner des implications graves sur le devenir de la grossesse par des fausses couches et/ou des malformations. Pour le risque des fausses couches et des malformations, nous avons observé que l'âge > 35, l'IMC > 30, l'hypertension ; sont les facteurs les plus influant des deux modèles sans omettre que le stress, le diabète, l'insuffisance rénale, les fruits et légumes, les poissons et les viandes sont des facteurs influant mais de moindre impact pour les fausses couches. Par ailleurs, pour les malformations, les facteurs de moindre influence sont : le diabète, l'insuffisance rénale, l'anémie, les infections, les fruits et légumes, les œufs et les viandes.

Par l'utilisation des outils de l'analyse statistique, nous avons pu modéliser la mise en relation de tous ces paramètres avec les principaux risques préalablement ciblés par nos travaux de recherche. Les résultats sont éloquentes et se corrélaient admirablement avec les conclusions des nombreuses recherches menées dans ce domaine.

La combinaison de plusieurs méthodes statistiques nous a permis d'accéder à un résultat probant qui peut être considéré comme un outil d'aide à la décision. L'aboutissement à des modèles prédictifs permettra d'envisager des actions médico-sanitaires à caractère curatif et

préventif, dans une vision prospective avec l'objectif de maîtriser progressivement ces types de risques.

Nos résultats sont peut-être modestes à ce stade de la recherche sur une problématique à dimension universelle, cependant ils ouvrent de nouvelles pistes de recherche sur un des volets de la santé publique dont les implications humaines et sociétales sont énormes, à savoir :

- Elargir l'étude sur un nombre plus important de différentes populations algériennes.
- Enrichir l'éventail des facteurs associés aux risques en faisant intervenir les dosages liés à la nutrition tel que les bilans des micronutriments vitaminiques et minérales.
- Adapter notre modèle prédictif aux risques de mort-nés et de nés prématurés.
- Etude de l'influence des paramètres génétiques sur les bilans nutritionnels (micronutriments vitamines et minéraux) et la survenue des risques.
- La recherche de marqueurs génétiques responsables de la vulnérabilité de la population locale vis-à-vis des maladies.
- L'établissement d'un guide de bonne pratique orienté aux spécificités locales dans le cadre de la prévention des maladies de périnatalité.

**RÉFÉRENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

- Abadie, V., Depondt, E., Bresson, J. ., & Vidailhet, M. (2001). Recommandations diététiques pour les femmes enceintes atteintes de phénylcétonurie. *Archives de Pédiatrie*, 8(4), 397–406. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(00\)00224-4](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(00)00224-4)
- Abrams, S. A. (2011). Vitamin D supplementation during pregnancy. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(10), 2338–2340. <https://doi.org/10.1002/jbmr.498>
- Addati, L., Cassirer, N., & Gilchrist, K. (2014). *Maternity and paternity at work : law and practice across the world*. International Labour Office. [www.ilo.org/publns](http://www.ilo.org/publns)
- Adewumi, M., Olusanya, R., Oladunjoye, B., & Adeniji, J. (2012). Rubella IgG Antibody among Nigerian Pregnant Women without Vaccination History. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 14(1), 40–44. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v14i1.9>
- AFRO. (2016). *Stratégie de Coopération de l’OMS avec l’Algérie, 2016-2020 (OMS/AFRO) [Rapport]*. WHO. <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/ccs---algérie-16-20.pdf>
- AFSSA. (2007). *Livret d’accompagnement du Guide nutrition des enfants et ados destiné aux professionnels de santé [Rapport]*. Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- Allen, R. H., Stabler, S. P., Savage, D. G., & Lindenbaum, J. (1990). Diagnosis of cobalamin deficiency I: Usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *American Journal of Hematology*, 34(2), 90–98. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830340204>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2014). Practice Bulletin - Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 124(2), 390–396. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000452744.06088.48>
- Andersen, A. N., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., Melbye, M., & Nybo, A. (2000). General practice linkage study. *Bmj*, 320(June), 1708–1712.
- ANSES. (2007). *Le guide nutrition pendant et après la grossesse. Livret d’accompagnement destiné aux professionnels de santé [Rapport]*. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1060.pdf>
- Apfelbaum, M., & Romon, M. (2009). Aliments riches en glucides. In *Diététique et nutrition [Rapport]*. Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

<https://doi.org/10.1016/b978-2-294-70566-3.00017-7>

- Arion, W. J., Wallini, B. K., Lange, A. J., & Ballas, L. M. (1975). On the involvement of a glucose 6- phosphate transport system in the function of microsomal glucose 6- phosphatase. *Molecular and cellular biochemistry. Molecular & Cellular Biochemistry*, 6(2), 75–83.
- Ashuntantang, G. E., Garovic, V. D., Heilberg, I. P., & Lightstone, L. (2018). Kidneys and women’s health: Key challenges and considerations. *Nature Reviews Nephrology*, 14(3), 203–210. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.188>
- Atkinson, L., Olander, E. K., & French, D. P. (2016). Acceptability of a Weight Management Intervention for Pregnant and Postpartum Women with BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>: A Qualitative Evaluation of an Individualized, Home-Based Service. *Maternal and Child Health Journal*, 20(1), 88–96. <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1806-y>
- Ayoubi, J.-M., Hirt, R., Badiou, W., Hininger-Favier, I., Favier, M., Zraik-Ayoubi, F., Berrebi, A., & Pons, J.-C. (2012). Nutrition et femme enceinte. *EMC - Obstétrique*, 7(1), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0246-0335\(12\)70039-x](https://doi.org/10.1016/s0246-0335(12)70039-x)
- Azami, K. EL. (2013). *Le Fer : Aspects Métaboliques, Problemes de Carence et Situation Actuelle au Maroc* [Thèse Doctorat]. Université Mohammed V Souissi.
- Banno, C., Sugiura-Ogasawara, M., Ebara, T., Ide, S., Kitaori, T., Sato, T., Ando, K., & Morita, Y. (2020). Attitude and perceptions toward miscarriage: a survey of a general population in Japan. *Journal of Human Genetics*, 65(2), 155–164. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0694-1>
- Barnier, J., Biaudet, J., Bouchet-valat, M., Gallic, E., Kauffmann, M., Lalanne, C., & Larmarange, J. (2019). *Analyse avec R studio*. Zenodo. <https://doi.org/http://doi.org/10.5281/zenodo.5032487>
- Beaufils, M. (2002). Hypertensions gravidiques Hypertensive disorders of pregnancy. *La Revue de Médecine Interne*, 23, 927–938.
- Bécard, M., Vambergue, A., Coulon, C., Fermont, C., Pirard, F., Fontaine, P., & Deruelle, P. (2010). Diabète prégestationnel et grossesse. *EMC - Obstétrique*, 5(3), 1–9. [https://doi.org/10.1016/s0246-0335\(10\)49010-9](https://doi.org/10.1016/s0246-0335(10)49010-9)
- Behrens, I., Basit, S., Lykke, J. A., Ranthe, M. F., Wohlfahrt, J., Bundgaard, H., Melbye, M., & Boyd, H. A. (2016). Association between hypertensive disorders of pregnancy and later

- risk of cardiomyopathy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(10), 1026–1033. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1869>
- Ben-David, A., Glasser, S., Schiff, E., Zahav, A. S., Boyko, V., & Lerner-Geva, L. (2016). Pregnancy and Birth Outcomes Among Primiparae at Very Advanced Maternal Age: At What Price? *Maternal and Child Health Journal*, 20(4), 833–842. <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1914-8>
- Benchimol, M., Cosson, E., Faure, C., Carbillon, L., Attali, R., & Uzan, M. (2006). Comparaison de deux politiques de dépistage du diabète gestationnel: Expérience de l'hôpital Jean-Verdier. *Gynecologie Obstetrique et Fertilité*, 34(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.11.010>
- Benoist, G., Salomon, L. J., Jacquemard, F., Daffos, F., & Ville, Y. (2008). The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115(7), 823–829. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01714.x>
- Bianchi, C. (2017). *Elaboration et évaluation d'une méthode de conseils alimentaires personnalisés et pas-à-pas visant à améliorer l'adéquation nutritionnelle des régimes de femmes enceintes* [Thèse Doctorat]. Université Paris Saclay.
- Bianchi, C., Huneau, J. F., Le Goff, G., Verger, E. O., Mariotti, F., & Gurviez, P. (2016). Concerns, attitudes, beliefs and information seeking practices with respect to nutrition-related issues: A qualitative study in French pregnant women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1078-6>
- Bianchi, C., Mariotti, F., Verger, E. O., & Huneau, J. F. (2016). Pregnancy requires major changes in the quality of the diet for nutritional adequacy: Simulations in the French and the United States populations. *PLoS ONE*, 11(3), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149858>
- Blin, J. (2018). *Femme enceinte végétarienne et santé : bilan d'une enquête réalisée auprès de 687 femmes* [Thèse Doctorat]. Université de Lille.
- Boroomand, Z., Jafari, R., Gharibi, D., & Kazemi, K. (2018). An investigation into enterobacteriaceae responsible for early mortality in Japanese quail chicks and their antibiotic susceptibility patterns. *Archives of Razi Institute*, 73(4), 277–285. <https://doi.org/10.22092/ari.2017.110226.1123>

- Boucif, F. (2015). *Rapport d'Activité 2015* [Rapport]. Institut Pasteur d'Algérie.
- Boucoiran, I., & Castillo, E. (2018). No 368 - La rubéole durant la grossesse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(12), 1657–1668. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.10.013>
- Boukha, H. (2019). *Progression de la mise en œuvre des ODD* [Rapport]. Bureau du Programme des Nations Unies pour le développement en Algérie (PNUD). <http://ambalgott.com/actualite/ODD.php>
- Boulier, S. (2012). *Prise en charge initiale de la menace d'accouchement prématuré* [Thèse Doctorat]. Université Henri Poincaré Nancy 1.
- Brezina, P. R. (2017). Genetic Screening and Early Recurrent Pregnancy Loss. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 6(2), 163–168. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0207-1>
- Brunaud, L. (2018). *Déterminants nutritionnels et génétiques de l'homocystéine et méthylation de l'ADN: modèles Déterminants nutritionnels et génétiques de l'homocystéine et méthylation de l'ADN: modèles expérimentaux et implications en pathologie l'homocystéine et méthyla* [Thèse Doctorat]. Université Henri Poincaré.
- Buck Louis, G. M., Sapra, K. J., Schisterman, E. F., Lynch, C. D., Maisog, J. M., Grantz, K. L., & Sundaram, R. (2016). Lifestyle and pregnancy loss in a contemporary cohort of women recruited before conception: The LIFE Study. *Fertility and Sterility*, 106(1), 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.009>
- Bui, T., & Christin-Maitre, S. (2011). Vitamin D and pregnancy. *Annales d'Endocrinologie*, 72(SUPPL1), S23–S28. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(11\)70006-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(11)70006-3)
- Busch-Brafin, M. S., & Pinget, M. (2001). Le diabète gestationnel. *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 25(2), 115–120.
- Cardoso, R. V. C., Fernandes, Â., González-Paramás, A. M., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2019). Flour fortification for nutritional and health improvement: A review. *Food Research International*, 125(July), 108576. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108576>
- Carter, E. B., Martin, S., Temming, L. A., Colditz, G. A., Macones, G. A., & Tuuli, M. G. (2018). Early versus 6-12 week postpartum glucose tolerance testing for women with gestational diabetes. *Journal of Perinatology*, 38(2), 118–121.

<https://doi.org/10.1038/jp.2017.159>

- Casson, I. F., Clarke, C. A., Howard, C. V., McKendrick, O., Pennycook, S., Pharoah, P. O. D., Platt, M. J., Stanisstreet, M., Van Velszen, D., & Walkinshaw, S. (1997). Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: Results of a five year population cohort study. *British Medical Journal*, *315*(7103), 275–278. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7103.275>
- Cedergren, M. I. (2004). Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*, *103*(2), 219–224. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000107291.46159.00>
- Chaliha, C., Kalia, V., Stanton, S. L., Monga, A., & Sultan, A. H. (1999). Antenatal prediction of postpartum urinary and fecal incontinence. *Obstetrics and Gynecology*, *94*(5), 689–694. <https://doi.org/10.1097/00006250-199911000-00009>
- Chaube, S., Nishimura, H., & Swinyard, C. A. (1973). Zinc and cadmium in normal human embryos and fetuses analyses by atomic absorption spectrophotometry. *Archives of Environmental Health*, *26*(5), 422–442. <https://doi.org/10.1080/00039896.1973.10666265>
- Chen, L.-P. (2021). Practical Statistics for Data Scientists: 50+ Essential Concepts Using R and Python. *Technometrics*, *63*(2), 272–273. <https://doi.org/10.1080/00401706.2021.1904738>
- Cheurfa, T., & Kaïd Tlilane, N. (2015). L'insuffisance renale chronique terminale en Algérie: Aspects épidémiologiques et économiques. *Les Cahiers Du Cread*, *112*, 113–135.
- Correa, A., Bardenheier, B., Elixhauser, A., Geiss, L. S., & Gregg, E. (2015). Trends in Prevalence of Diabetes Among Delivery Hospitalizations, United States, 1993–2009. *Maternal and Child Health Journal*, *19*(3), 635–642. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1553-5>
- Corset, C. (2013). *La supplémentation en vitamine d des femmes enceintes accouchant au chromorantin lanthenay : une prévalence inférieure à 50 % et des pratiques hétérogènes en lien avec des recommandations trop diverses voire caduques ?* [Thèse Doctorat]. Académie d'Orléans –Tours Université François-Rabelais.
- Cowett, R. M. (1998). *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism* (2nd ed.). Springer Science+Business Media, LLC.
- Culhane, J. F., Rauh, V., McCollum, K. F., Hogan, V. K., Agnew, K., & Wadhwa, P. D. (2001). Maternal stress is associated with bacterial vaginosis in human pregnancy. *Maternal and*

- Child Health Journal*, 5(2), 127–134. <https://doi.org/10.1023/A:1011305300690>
- Cyr, R. (2011). *Alimentation et gain de poids* [Rapport]. Direction de santé publique de l'Estrie. [www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php](http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php)
- Czeizel, A., & Dudas, I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The New England Journal of Medicine*, 327(26), 1832–1835.
- Dai, X., Yu, X., Gong, H., Jiang, X., & Abenes, G. (2013). The Smallest Capsid Protein Mediates Binding of the Essential Tegument Protein pp150 to Stabilize DNA-Containing Capsids in Human Cytomegalovirus. *PLoS Pathog*, 9(8), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003525>
- Dardé, M. L., & Peyron, F. (2014). Toxoplasme et toxoplasmose. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture*, 27(6), 294–308. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2014.10.003>
- Davies, H. R., Visser, J., Tomlinson, M., Rotherham-Borus, M. J., LeRoux, I., & Gissane, C. (2012). An investigation into the influence of socioeconomic variables on gestational Body Mass Index in pregnant women living in a peri-urban settlement, South Africa. *Maternal and Child Health Journal*, 16(8), 1732–1741. <https://doi.org/10.1007/s10995-011-0869-7>
- De La Calle, M., Usandizaga, R., Sancha, M., Magdaleno, F., Herranz, A., & Cabrillo, E. (2003). Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 107(2), 125–134. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00305-6](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00305-6)
- Delabaere, A., Huchon, C., Deffieux, X., Beucher, G., Gallot, V., Nedellec, S., Vialard, F., Carcopino, X., Quibel, T., Subtil, D., Barasinski, C., Gallot, D., Vendittelli, F., Laurichesse-Delmas, H., & Lémery, D. (2014). Épidémiologie Des Pertes De Grossesse. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de La Reproduction*, 43(10), 764–775. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.011>
- Demmouche, A., & Moulessehou, S. (2011). Anémie maternelle pendant la grossesse et la supplémentation en fer. In *Antropo* (Issue 24). [www.didac.ehu.es/antropo](http://www.didac.ehu.es/antropo)
- Denison, F. C., Price, J., Graham, C., Wild, S., & Liston, W. A. (2008). Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115(6), 720–725.

<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01694.x>

- Dibley, M. J., & Jeacocke, D. A. (2001). Safety and toxicity of vitamin A supplements in pregnancy. *Food and Nutrition Bulletin*, 22(3), 248–266. <https://doi.org/10.1177/156482650102200304>
- Donaldson, D. (2020). *Exposition professionnelle au cytomégalovirus durant la grossesse et l'allaitement* [Rapport]. Institut national de santé publique, Québec.
- Dong, D. Y., Binongo, J. N., & Kancherla, V. (2016). Maternal Chlamydia Infection During Pregnancy and Risk of Cyanotic Congenital Heart Defects in the Offspring. *Maternal and Child Health Journal*, 20(1), 66–76. <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1804-0>
- Dorr, C. (2008). *Alimentation et grossesse* [Thèse Doctorat]. Ecole De Sage-Femme De Metz.
- Douglas Wilson, R., Audibert, F., Brock, J. A., Carroll, J., Cartier, L., Gagnon, A., Johnson, J. A., Langlois, S., Murphy-Kaulbeck, L., Okun, N., Pastuck, M., Deb-Rinker, P., Dodds, L., Leon, J. A., Lowell, H., Luo, W., MacFarlane, A., McMillan, R., Moore, A., ... Van den Hof, M. (2015). Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37(6), 534–549. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30230-9)
- Downie, D., Antipatis, C., Delday, M. I., Maltin, C. A., & Sneddon, A. A. (2005). Moderate maternal vitamin A deficiency alters myogenic regulatory protein expression and perinatal organ growth in the rat. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 288(1), 73–79. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00186.2004>
- Dribault, H. (2014). *Les vitamines : Intérêt d'une supplémentation à visée préventive ou curative chez l'Homme* [Thèse Doctorat]. Université de Poitiers.
- Duke, C. H., Williamson, J. A., Snook, K. R., Finch, K. C., & Sullivan, K. L. (2017). Association Between Fruit and Vegetable Consumption and Sleep Quantity in Pregnant Women. *Maternal and Child Health Journal*, 21(5), 966–973. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2247-y>
- Dumas, E. (2007). *Listeria monocytogenes : Caractérisation fonctionnelle d'un mutant ferritine. Etude de la biodiversité par une approche protéomique* [Thèse Doctorat]. Université Blaise Pascal.
- Emonts, P. (2008). *Predisposition maternelle a la preeclampsie* [Thèse Doctorat]. Universitaire

de Liège.

- Esposito, P., Garibotto, G., Picciotto, D., Costigliolo, F., Viazzi, F., & Conti, N. E. (2020). Nutritional challenges in pregnant women with renal diseases: Relevance to fetal outcomes. *Nutrients*, *12*(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu12030873>
- FAO-OMS. (2001). Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. In *Human energy requirements* [Rapport]. Food and nutrition bulletin.
- Faucher, M. A., & Barger, M. K. (2015). Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: A systematic review. *Women and Birth*, *28*(3), e70–e79. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2015.03.006>
- Favier, M., & Hininger-Favier, I. (2005). Zinc and pregnancy. *Gynecologie Obstetrique et Fertilité*, *33*(4), 253–258. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.03.011>
- Figueroa Gray, M., Hsu, C., Kiel, L., & Dublin, S. (2017). “It’s a Very Big Burden on Me”: Women’s Experiences Using Insulin for Gestational Diabetes. *Maternal and Child Health Journal*, *21*(8), 1678–1685. <https://doi.org/10.1007/s10995-017-2261-8>
- Fuchs, F., Monet, B., Ducruet, T., Chaillet, N., & Audibert, F. (2018). Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *Obstetrical and Gynecological Survey*, *73*(6), 340–342. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000541308.53092.4a>
- García-Enguádanos, A., Calle, M. E., Valero, J., Luna, S., & Domínguez-Rojas, V. (2002). Risk factors in miscarriage: A review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *102*(2), 111–119. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00613-3](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00613-3)
- Gardosi, J., Madurasinghe, V., Williams, M., Malik, A., & Francis, A. (2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: Population based study. *BMJ (Online)*, *346*(7893), 1–14. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>
- Gerhard, G. T., & Duell, P. B. (1999). Homocysteine and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, *10*(5), 417–428. <https://doi.org/10.1097/00041433-199910000-00006>
- Gernand, A. D., Schulze, K. J., Stewart, C. P., West, K. P., & Christian, P. (2016). Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: Health effects and prevention. *Nature Reviews Endocrinology*, *12*(5), 274–289. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.37>
- Ghemrawi, R. I. (2013). *La carence en vitamine B12 induit un stress du réticulum endoplasmique dû à une diminution de la déacétylase SIRT1 et une augmentation de*

- l'acétylation de HSF1* [Thèse Doctorat]. Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement).
- Golbasi, Z., Kelleci, M., Kisacik, G., & Cetin, A. (2010). Prevalence and correlates of depression in pregnancy among Turkish women. *Maternal and Child Health Journal*, *14*(4), 485–491. <https://doi.org/10.1007/s10995-009-0459-0>
- Gordon C.S, S. (2001). Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *184*(3), 489–496. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.109735>
- Guegan, M. (2011). *Morbidité maternelle et périnatale dans les grossesses prolongées* [Thèse Doctorat]. Ecole de sage-femme Rene Rouchy, Université d'Angers.
- Guitton, S., Cordier, A. G., Vauloup-Fellous, C., Grangeot-Keros, L., Ayoubi, J. M., Benachi, A., & Picone, O. (2012). Connaissance du cytomégalo virus par les femmes enceintes et les professionnels de santé en France. *Revue Sage - Femme*, *11*(5), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2012.09.004>
- Haddad, B., Beaufile, M., & Bavoux, F. (2006). Prise en charge de la prééclampsie. *EMC - Obstétrique*, *1*(3), 1–14. [https://doi.org/10.1016/s0246-0335\(06\)43045-3](https://doi.org/10.1016/s0246-0335(06)43045-3)
- Hall, K. S., Dalton, V. K., Zochowski, M., Johnson, T. R. B., & Harris, L. H. (2017). Stressful Life Events Around the Time of Unplanned Pregnancy and Women's Health: Exploratory Findings from a National Sample. *Maternal and Child Health Journal*, *21*(6), 1336–1348. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2238-z>
- Haoud, K., Mellali, S., Gouas, L., Tchirkov, A., Vago, P., & Moulessehou, S. (2014). Prevalence of aneuploidies in products of spontaneous abortion: Interest of FISH and MLPA. *Morphologie*, *98*(320), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2014.02.001>
- HAS. (2007). Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. In *Haute Autorité de santé* [Rapport]. Service des recommandations professionnelles, France.
- Heinonen, S., & Kirkinen, P. (2000). from Causes Other Than Maternal Conditions and Fetal Abnormalities. *BIRTH*, *27*(1), 33–37.
- Heude, B., Thiébauges, O., Goua, V., Forhan, A., Kaminski, M., Foliguet, B., Schweitzer, M., Magnin, G., & Charles, M. A. (2012). Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: Relations with gestational diabetes and hypertension, and birth

- outcomes. *Maternal and Child Health Journal*, 16(2), 355–363. <https://doi.org/10.1007/s10995-011-0741-9>
- Hilder, L., Costeloe, K., & Thilaganathan, B. (1998). Prolonged pregnancy: Evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105(2), 169–173. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10047.x>
- Hoang, T., Nguyen, D. T., Nguyen, P. V. N., Tran, D. A., Gillerot, Y., Reding, R., & Robert, A. (2013). External birth defects in southern Vietnam: A population-based study at the grassroots level of health care in Binh Thuan province. *BMC Pediatrics*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-67>
- Hollis, B. W., Johnson, D., Hulsey, T. C., Ebeling, M., & Wagner, C. L. (2011). Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Safety and Effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(10), 2338–2340. <https://doi.org/10.1002/jbmr.498>
- Iwasenko, J. M., Howard, J., Arbuckle, S., Graf, N., Hall, B., Craig, M. E., & Rawlinson, W. D. (2011). Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *Journal of Infectious Diseases*, 203(11), 1526–1533. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir121>
- James, G., Witten, D., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2017). *An introduction to statistical learning - with applications in R (Springer texts in statistics)* (2nd ed.). SpringerUS. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1418-1>
- Jitraknatee, J., Ruengorn, C., & Nochaiwong, S. (2020). Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. *Scientific Reports*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63443-4>
- Johansson, S., Villamor, E., Altman, M., Bonamy, A. K. E., Granath, F., & Cnattingius, S. (2014). Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: A Population based cohort study in Sweden. *BMJ*, 349(December), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6572>
- Joseph, A., Mahida, N., Irving, W., & Soo, S. (2014). Congenital cytomegalovirus infection. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*, 24(6), 255–259.

- <https://doi.org/10.1016/j.paed.2013.10.005>
- Ju, A. C., Heyman, M. B., Garber, A. K., & Wojcicki, J. M. (2018). Maternal Obesity and Risk of Preterm Birth and Low Birthweight in Hawaii PRAMS, 2000–2011. *Maternal and Child Health Journal*, 22(6), 893–902. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2464-7>
- Kenny, L. C., Lavender, T., McNamee, R., O’Neill, S. M., Mills, T., & Khashan, A. S. (2013). Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. *PLoS ONE*, 8(2), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056583>
- Ketterl, T. G., Dundas, N. J., Roncaioli, S. A., Littman, A. J., & Phipps, A. I. (2018). Association of Pre-pregnancy BMI and Postpartum Weight Retention Before Second Pregnancy, Washington State, 2003–2013. *Maternal and Child Health Journal*, 22(9), 1339–1344. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2514-1>
- Kharazmi, E., Fallah, M., & Luoto, R. (2010). Miscarriage and risk of cardiovascular disease. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 89(2), 284–288. <https://doi.org/10.3109/00016340903380758>
- Kicia, M., Skurzak, A., Wiktor, K., Iwanowicz-Palus, G., & Wiktor, H. (2018). Anxiety and stress in miscarriage. *Polish Journal of Public Health*, 125(3), 162–165. <https://doi.org/10.1515/pjph-2015-0046>
- Konan, D. J. P., Amon-Tanoh-Dick, F., Aka, J., & Daniel, S. E. (2015). Determinants of neonatal serum calcium in a peripheral maternity in Abidjan. *The Pan African Medical Journal*, 20(390), 1–6. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.390.6138>
- Kuehn, B. M. (2009). Guideline for pregnancy weight gain offers targets for obese women. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 302(3), 241–242. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.964>
- Kumari, A. S. (2001). Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 73(2), 101–107. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00391-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00391-X)
- Kumari, S. J., Ayyar, V., Kumar, P., & Koshy, A. (2012). Evaluation of serum vitamin B12 levels in type 1 diabetics attending a tertiary care hospital: A preliminary cross - sectional study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(7), 79–82. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94270>

- Kumthekar, A. A., Gidwani, H. V., & Kumthekar, A. B. (2012). Metformin associated B12 deficiency. *Journal of Association of Physicians of India*, 60(3), 58–59.
- Lacroix, I. (2009). *Pharmacovigilance chez la femme enceinte : aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactives)* [Thèse Doctorat]. Université de Toulouse.
- Lanari, M., Capretti, M. G., Lazzarotto, T., Gabrielli, L., Rizzollo, S., Mostert, M., & Manzoni, P. (2012). Neuroimaging in CMV congenital infected neonates: How and when. *Early Human Development*, 88(SUPPL.2), S3. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70003-8)
- Langman, J., Sadler, T. W., & Bloch, B. (2018). *Embryologie médicale* (9th ed.). Eurotext, Pradel John Libbey.
- Lansac, J., Body, G., & Magnin, G. (2005). Pratique chirurgicale en gynécologie-obstétrique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 34(5), 511. [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(05\)82866-2](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(05)82866-2)
- Larrieu-sans, C. (2013). *Les métrorragies du premier trimestre de la grossesse : complications obstétricales et néonatales* [Thèse Doctorat]. Université d'Auvergne.
- Laurenzi, C., Field, S., & Honikman, S. (2020). Food Insecurity, Maternal Mental Health, and Domestic Violence: A Call for a Syndemic Approach to Research and Interventions. *Maternal and Child Health Journal*, 24(4), 401–404. <https://doi.org/10.1007/s10995-019-02872-8>
- Lean, S. C., Derricott, H., Jones, R. L., & Heazell, A. E. P. (2017). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(10), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186287>
- Leclerc, D., & Rozen, R. (2007). Génétique moléculaire de MTHFR . *Médecine/Sciences*, 23(3), 297–302. <https://doi.org/10.1051/medsci/2007233297>
- Lee, A., Belski, R., Radcliffe, J., & Newton, M. (2016). What do Pregnant Women Know About the Healthy Eating Guidelines for Pregnancy? A Web-Based Questionnaire. *Maternal and Child Health Journal*, 20(10), 2179–2188. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2071-4>
- Legroux, M. (2010). *Dépistage et prise en charge de l'anémie des grossesses à bas risque* [Thèse Doctorat]. UFR des sciences Médicales, Ecole de sages-femmes René Rouchy, Université d'Angers.
- Lejeune, M. (2010). *Statistique – La théorie et ses applications* (2nd ed.). Springer.

- Leppänen, M., Aittasalo, M., Raitanen, J., Kinnunen, T. I., Kujala, U. M., & Luoto, R. (2014). Physical activity during pregnancy: predictors of change, perceived support and barriers among women at increased risk of gestational diabetes. *Maternal and Child Health Journal, 18*(9), 2158–2166. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1464-5>
- Levine, R. J., Qian, C., Leshane, E. S., Yu, K. F., England, L. J., Schisterman, E. F., Wataganara, T., Romero, R., & Bianchi, D. W. (2004). Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 190*(3), 707–713. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.12.019>
- Luyckx, V. A., & Brenner, B. M. (2015). Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes - A global concern. *Nature Reviews Nephrology, 11*(3), 135–149. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.251>
- Lynch, C. D., Sundaram, R., & Buck Louis, G. M. (2018). Biomarkers of preconception stress and the incidence of pregnancy loss. *Human Reproduction, 33*(4), 728–735. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey030>
- Maconochie, N., Doyle, P., Prior, S., & Simmons, R. (2007). Risk factors for first trimester miscarriage - Results from a UK-population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 114*(2), 170–186. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x>
- Mahieddine, S. (2007). *Listériose et grossesse : comment prévenir pour ne pas subir* [Thèse Doctorat]. Ecole De Sage-Femme de Metz, Université de Lorraine.
- Mandelbrot, L. (2020). Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenatal Diagnosis, 40*(13), 1693–1702. <https://doi.org/10.1002/pd.5758>
- Martin, A. (2001). The “apports nutritionnels conseillés (ANC)” for the French population. *Reproduction Nutrition Development, 41*(2), 119–128. <https://doi.org/10.1051/rnd:2001100>
- Mascret, E. (2011). *Troubles fonctionnels mineurs au cours de la grossesse et de l’allaitement : Traitement homéopathique et conseils officinaux* [Thèse Doctorat]. Université de Limoges.
- Mauroy, B., Beuscart, C., Biserte, J., Colombeau, P., Cortesse, A., Delmas, V., Fendler, J. P., Mangin, P., Mouton, Y., & Tostain, J. (1996). L’infection urinaire chez la femme enceinte.

- Progres En Urologie*, 6(4), 607–622.
- McClure, J. H., Cooper, G. M., & Clutton-Brock, T. H. (2011). Saving mothers' lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 20068: A review. *British Journal of Anaesthesia*, 107(2), 127–132. <https://doi.org/10.1093/bja/aer192>
- Méline-Bénard, M. C. (2014). *Conséquences de l'infection à cytomégalo virus sur le placenta humain* [Thèse Doctorat]. Université Toulouse 3 Paul Sabatier.
- Mellali, S., Haoud, K., Gouas, L., Khaled, M. B., Vago, P., & Moulessehou, S. (2015). Prenatal BoBs™ in the cytogenetic analysis of products of spontaneous miscarriage. *South African Medical Journal*, 105(10), 870–873. <https://doi.org/10.7196/SAMJnew.8121>
- Menard, J.-P., & Bretelle, F. (2009). Infections cervicovaginales au cours de la grossesse (recommandations). *EMC - Obstétrique*, 4(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s0246-0335\(09\)52220-x](https://doi.org/10.1016/s0246-0335(09)52220-x)
- Mercuzot, A. (2016). *Analyse des cas de mort foetale in utero au CHU d'Amiens entre 2011 et 2014 : proposition d'un bilan étiologique pertinent* [Thèse Doctorat]. Université De Picardie Jules Verne, France.
- Miller, E., Craddock-Watson, J. E., & Pollock, T. M. (1982). Consequences of Confirmed Maternal Rubella At Successive Stages of Pregnancy. *The Lancet*, 320(8302), 781–784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92677-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92677-0)
- Milman, N. (2011). Iron in pregnancy - How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? *Annals of Nutrition and Metabolism*, 59(1), 50–54. <https://doi.org/10.1159/000332129>
- Morin, P., Demers, K., Giguère, C., Tribble, D. S.-C., & Lane, J. (2007). Multivitamin supplement for primary prevention of birth defects: application of a preventive clinical practice. *Canadian Family Physician. Le Médecin de Famille Canadien*, 53(12), 1–8.
- Moulay, E. H. (2012). *Mortalité Maternelle a La Maternité Du C.H.U.Oran. Quelle Evolution ?* [Thèse Doctorat]. Université d'Oran, Algérie.
- MSPRH. (2000). *Programme national périnatalité: programme quinquennal 2016-2020* [Rapport]. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, Algérie.
- Nelson, D. B., Bellamy, S., Nachamkin, I., Ruffin, A., Allen-Taylor, L., & Friedenber, F. K. (2008). Characteristics and pregnancy outcomes of pregnant women asymptomatic for

- bacterial vaginosis. *Maternal and Child Health Journal*, 12(2), 216–222. <https://doi.org/10.1007/s10995-007-0239-7>
- Nelson, D. B., Grisso, J. A., Joffe, M. M., Brensinger, C., Shaw, L., & Datner, E. (2003). Does stress influence early pregnancy loss? *Annals of Epidemiology*, 13(4), 223–229. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(02\)00419-2](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(02)00419-2)
- Nelson, D. B., Hanlon, A. L., Wu, G., Liu, C., & Fredricks, D. N. (2015). First Trimester Levels of BV-Associated Bacteria and Risk of Miscarriage Among Women Early in Pregnancy. *Maternal and Child Health Journal*, 19(12), 2682–2687. <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1790-2>
- Nervo, M., Lubini, A., Raimundo, F., Moreira Faulhaber, G. A., Leite, C., Moura Fischer, L., & Furlanetto, T. W. (2011). Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 57(1), 46–49. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302011000100015>
- Niki, E. (2018). Action of ascorbic acid : scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr*, 54(6), 1119S–1124S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1119s>
- Nikiéma, L., Vocouma, A., & Sondo, B. (2010). Déterminants nutritionnels de l'anémie chez la femme enceinte et issue de la grossesse en milieu urbain au Burkina Faso. *Science et Technique, Sciences de La Santé*, 33(1), 53–68.
- Olesen, A. W., Westergaard, J. G., & Olsen, J. (2003). Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: A national register-based study, 1978-1993. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(1), 222–227. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.446>
- OMS. (2010). *Malformations congénitales* (Issue A63/10) [Rapport]. OMS.
- OMS. (2017). *Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS Principaux résultats* [Rapport]. AFRO-OMS. <https://www.afro.who>.
- OMS. (2019). *Mortalité maternelle* [Rapport]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality/>
- ONU. (2016). *La Stratégie Mondiale pour la Santé de La Femme, De L'enfant et de L'adolescent (2016-2030)* [Rapport]. ONU.

- Pan, M. L., Chen, L. R., Tsao, H. M., & Chen, K. H. (2020). Prepregnancy endocrine, autoimmune disorders and the risks of gestational hypertension-preeclampsia in primiparas: A nationwide population-based study in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103657>
- Pascal, L., Schepens, M.-O. R., & Lasalle, J.-L. (2001). *Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon* [Rapport]. Institut de Veille Sanitaire, France.
- Pellanda, H. (2012). *Expression des enzymes de la reméthylation de l'homocystéine et effets épigénétiques de la mycotoxine FB1 (fumonisine) dans l'hépatocarcinome* [Thèse Doctorat]. Université de Lorraine.
- Pflipsen, M. C., Oh, R. C., Saguil, A., Seehusen, D. A., & Topolski, R. (2009). The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(5), 528–534. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.090044>
- Picardie, D. E., & Verne, J. (2018). *La prise de poids excessive au cours de la grossesse* [Thèse Doctorat]. Ecole De Sages-Femmes D'Amiens.
- Picone, O., & Grangeot-Keros, L. (2005). Rubella and pregnancy. *EMC - Gynecologie-Obstetrique*, 2(4), 343–353. <https://doi.org/10.1016/j.emcgo.2005.09.002>
- PNNS. (2007). Le guide nutrition de la grossesse. In *manger bouger* [Rapport]. Plan National Nutrition Santé, France. <http://www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/pdf/890.pdf>
- PNNS. (2019). *Le Programme national nutrition santé 2019-2023* [Rapport]. Plan National Nutrition Santé, France.
- Qu, F., Wu, Y., Zhu, Y. H., Barry, J., Ding, T., Baio, G., Muscat, R., Todd, B. K., Wang, F. F., & Hardiman, P. J. (2017). The association between psychological stress and miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01792-3>
- Qureshi, S. A., Ainsworth, A., & Winocour, P. H. (2011). Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: Is it necessary? *Practical Diabetes*, 28(7), 302–304. <https://doi.org/10.1002/pdi.1619>
- Raphael, V., & Levasseur, J. (2007). Éclampsie. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence*, 25-070-B-2, 1–14.

- Razak, A., Florendo-Chin, A., Banfield, L., Abdul Wahab, M. G., McDonald, S., Shah, P. S., & Mukerji, A. (2018). Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*, *38*(1), 46–53. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.162>
- Remington, J. S., & Klein, J. O. (2011). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (7th ed.). Elsevier Saunders.
- Reyes-López, M. A., Piccoli, G. B., Leone, F., Orozco-Guillén, A., & Perichart-Perera, O. (2020). Nutrition care for chronic kidney disease during pregnancy: an updated review. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0550-6>
- Ritz, E., Amann, K., Koleganova, N., & Benz, K. (2011). Prenatal programming - Effects on blood pressure and renal function. *Nature Reviews Nephrology*, *7*(3), 137–144. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.1>
- Robinson, H. E., O’Connell, C. M., Joseph, K. S., & McLeod, N. L. (2005). Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstetrics and Gynecology*, *106*(6), 1357–1364. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41>
- Sachot-Kanis, S. (2003). *Le rôle du pharmacien d’officine dans l’arrêt du tabac pendant la grossesse* [Thèse Doctorat]. Université de Nantes.
- Saidi, A., Delaporte, V., & Lechevallier, E. (2005). Problèmes urologiques rencontrés au cours de la grossesse. *Progrès En Urologie*, *15*, 1–5.
- Santé-Canada. (2010). Lignes directrices sur la nutrition pendant la grossesse, à l’intention des professionnels de santé - Gain de poids pendant la grossesse. In *Santé Canada* [Rapport]. Ministère de Santé, Canada.
- Scholl, T. O., & Johnson, W. G. (2000). Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*, *71*(5 SUPPL.). <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1295s>
- Scott, J. M. (2001). Evidence of folic acid and folate in the prevention of neural tube defects. *Forum of Nutrition*, *55*(55), 192–195. <https://doi.org/10.1159/000059465>
- Serraj, K., Mecili, M., & Andres, E. (2010). Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: Revue critique de la littérature. *Medecine Therapeutique*, *16*(1), 13–20. <https://doi.org/10.1684/met.2010.0238>

- Sqalli Houssaini, F. (2010). *Diabète et grossesse* [Thèse Doctorat]. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc.
- Stothard, K. J. (2009). Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies. *Survey of Anesthesiology*, 53(5), 218–219. <https://doi.org/10.1097/01.sa.0000358599.18446.b7>
- Tabrizi, J. S., Asghari, A., Pourali, F., Kousha, H., & Nikniaz, L. (2019). Effects of Food Supplementation During Pregnancy on Maternal Weight Gain, Hemoglobin Levels and Pregnancy Outcomes in Iran. *Maternal and Child Health Journal*, 23(2), 258–264. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2648-1>
- Touati-Mecheri, D. (2011). *Statut nutritionnel et sociodémographique d'une cohorte de femmes enceintes d'el khroub (constantine, Algérie). Répercussions sur le poids de naissance du nouveau-né (année 2002)* [Thèse Doctorat]. Université Mentouri De Constantine.
- Turner, M. J., Fattah, C., O'Connor, N., Farah, N., Kennelly, M., & Stuart, B. (2010). Body Mass Index and spontaneous miscarriage. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 151(2), 168–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.04.021>
- Van-Swelm, R. P. L., Wetzels, J. F. M., & W.Swinkels, D. (2020). The multifaceted role of iron in renal health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 16(2), 77–98. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0197-5>
- Vasudevan, C., Renfrew, M., & McGuire, W. (2011). Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 96(5), 378–382. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.170928>
- Watermann, D., & Kunze, M. (2004). Recurrent urinary tract infection in women. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 64(5), 473–478. <https://doi.org/10.1055/s-2004-817836>
- Wendremaire, M. (2013). *Obésité et grossesse : étude de l'influence d'un marqueur de l'obésité sur les mécanismes cellulaires et tissulaires de l'accouchement dans un modèle d'explants myométriaux humains* [Thèse Doctorat]. Faculté de médecine et de pharmacie de Dijon, Université de Bourgogne, France.
- WHO. (2020). *Nutrition Landscape Information System: Nutrition Landscape Information System (NLIS) Country Profile* [Rapport]. <https://apps.who.int/nutrition/landscape/report.aspx?iso=caf>
- Wiles, K. S., Nelson-Piercy, C., & Bramham, K. (2018). Reproductive health and pregnancy in

women with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(3), 165–184.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.187>

Yinon, Y., Farine, D., & Yudin, M. H. (2018). No 240-Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(2), 142–150.  
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.11.019>

Zeng, Z., Liu, F., & Li, S. (2017). Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 70(1), 59–65. <https://doi.org/10.1159/000459633>

# ANNEXES

## A. Tableau de la régression logistique

Tableau : Régression Logistique du modèle complet de fausse couche, y compris les facteurs de risque.

<b>Model: FC ~ Age + IMC + HT + Poiss + Stress + Diabete + IR + Anemie + Infections + Viande + Œufs + PL + FL + Cereales + Sucreries + Boiss</b>				
Deviance Residuals:				
<i>Min</i>	<i>1Q</i>	<i>Median</i>	<i>3Q</i>	<i>Max</i>
-1,6903	-0,8576	- 0,6157	1,0855	2,1477
<i>Risk factors</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std Error</i>	<i>z value</i>	<i>Pr(&gt; z )</i>
Age ]20-35]	-0,15337	0,42428	-0,361	0,717
Age ]35-53]	0,58540	0,45542	1,285	0,198
IMC ]25-30]	0,62964	0,20188	3,119	0,001**
IMC ]30-35]	1,25173	0,22355	5,599	< 0,001***
IMC ]35-45]	0,45703	0,47745	0,957	0,338
HT1	0,47111	0,19178	2,456	0,014*
Poiss2	0,96447	0,37214	2,592	0,009 **
Poiss3	0,12762	0,22948	0,556	0,578
Stress1	0,31812	0,19272	1,651	0,098.
Diabete1	-0,07242	0,35531	-0,204	0,838
IR1	-0,13576	0,35537	-0,382	0,702
Anemie1	-0,06179	0,19225	-0,321	0,747
Infections1	-0,18548	0,18040	-1,028	0,303
Viande2	-0,17132	0,26275	-0,652	0,514
Viande3	-0,58100	0,32585	-1,783	0,074 .
Œufs2	-0,24442	0,25333	-0,965	0,334
Œufs3	-0,08282	0,29348	-0,282	0,777
PL2	-0,10217	0,20315	-0,503	0,615
PL3	0,20522	0,28634	0,717	0,473
FL2	0,03327	0,18433	0,180	0,856
FL3	0,56261	0,43655	1,289	0,197
Cereales2	-0,06355	0,21852	-0,291	0,771
Cereales3	-0,11004	0,21889	-0,503	0,615
Sucr2	-0,08439	0,20087	-0,420	0,674
Sucr3	0,35088	0,23645	1,484	0,137
Boiss2	-0,10055	0,19251	-0,522	0,601
Boiss3	-0,24801	0,23845	-1,040	0,298

Signification : \*:  $p < 0,1$ , \*\*:  $p < 0,05$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ . (Paramètre de dispersion pour la famille binomiale prise égale à 1), écart nul : 986,16 sur 785 degrés de liberté, écart résiduel : 891,49 sur 758 degrés de liberté, AIC: 947,49, nombre d'itérations de notation de Fisher : 4.

## B. Le questionnaire de l'enquête

**Thème** Recherche de marqueurs nutritionnels et génétiques des maladies de la périnatalité chez la population algérienne

### 1/ Identification des femmes enceintes :

Nom. .... Prénom : ..... Date de naissance : .....  
 Adresse : ..... Tel : .....  
 Date de consultation.....Semestre : .....  
 Dates des dernières règles : ..... Date de la dernière grossesse : .....  
 Activité professionnelle : ..... Activité physique :..... Type d'activité : .....  
 Tabagisme :..... Poids avant la grossesse (kg) : ..... Poids actuel : ..... Taille (m) : .....  
 Présentez-vous des troubles liés à votre grossesse ? ..... Lesquels.....  
 Avez-vous des dégoûts depuis que vous êtes enceintes ? ..... Type : .....  
 Mangez-vous plus depuis que vous êtes enceintes ? .....  
 Avez-vous des envies particulières depuis que vous êtes enceintes ?..... Lesquelles ? ....  
 Suivez-vous un régime spécial ?....., Nature :.....

### 2/ Nombre de grossesses :

- à terme : ..... Prématuré :..... Fausse couche : ..... Mort pendant l'accouchement : .....  
 Malformations : .....  
 .....

### 3/ Renseignement médicaux personnels

**Diabète :** (oui) (non) ;

**HTA (oui) (non) ;**

**Insuffisance rénale : (oui) (non) ;**

**Stressée : (oui) (non)**

**Problèmes digestifs : (oui) (non) ;**

**Anémie : (oui) (non) ;**

**Infection (oui) (non). Autres : .....**

### 3 /Catégories d'aliments consommés pendant la grossesse :

Viande-poissons-œufs	Toujours	Souvent	Jamais
Produits laitiers			
Légumes et fruits			
Céréales			
Produits sucrés			
Boissons			

**4/Prise de suppléments**

Nom des suppléments	- Nature de supplément (gélules, ampoules, comprimés)

**5 /Données échographiques durant les 3 trimestres de la grossesse**

Taille de fœtus (mm) : ..... Poids du fœtus, (g) : .....

**6/ Données à l'accouchement :**

Taille..... , poids..... , périmètre crânien..... , présence ou non de malformation.....

Type de malformation.....

**7/ Consentement de participation :**

Acceptation de participer à cette recherche.....

Signature. ....

## C. Consentement

**Questionnaire de l'enquête**

**Thème** : Recherche de marqueurs nutritionnels et génétiques des maladies de la périnatalité chez la population algérienne

**1/Identification des femmes enceintes :**

Nom : Amor Prénom : Amor Date de naissance : 19/07/1979  
 Adresse : N. 1111 Tel : 021 23 45 67 89  
 Date de consultation : 10/01/2010 trimestre : 1<sup>er</sup>  
 Dates des dernières règles : 10/12/09 Date de la dernière grossesse : 10/10/08  
 Activité professionnelle : non Activité physique : oui Type d'activité : Loa  
 Tabagisme : non Poids avant la grossesse (kg) : 55 Poids actuel : 60 Taille (m) : 1,60 m  
 Présentez-vous des troubles liés à votre grossesse ? oui lesquels : diabète, hypertension, les glaires  
 Avez-vous des dégoûts depuis que vous êtes enceintes ? non Type : Loa  
 Mangez-vous plus depuis que vous êtes enceintes ? oui  
 Avez-vous des envies particulières depuis que vous êtes enceintes ? oui Lesquelles : pain, poisson  
 Suivez-vous un régime spécial ? non Nature : non

**2/Nombre de grossesses**

- à terme : 1 Prématuro : 0 Fausse couche : 0 Mort pendant l'accouchement : 0  
 Malformations : 0

**3/Renseignements médicaux personnels :**

Diabète : (oui) (non) ;

HTA : (oui) (non) ;

Insuffisance rénale : (oui) (non) ;

Stressée : (oui) (non) ;

Problèmes digestifs : (oui) (non) ;

Anémie : (oui) (non) ;

Infection : (oui) (non) Autres : non

**3 /Catégories d'aliments consommés pendant la grossesse :**

	Toujours	Souvent	Jamais
Viande		//	
poissons			//
œufs		//	
Produits laitiers	//		
Légumes et fruits	//		
Céréales	//		

Questionnaire de l'enquête V.D. 2011

Produits sucrés	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4/Prise de suppléments**

Nom des suppléments	Nature du supplément : ( gélules, ampoules, Comprimés)
Aide folique	Comprimés

**5/Données échographiques durant les 3 trimestres de la grossesse :**

Taille de fœtus (mm) ..... Poids du fœtus, (g) .....

**6/Données à l'accouchement:**

Taille....., poids....., périmètre crânien....., présence ou non de malformation.....

Type de malformation.....

**7/Consentement de participation:**

Acceptation de participer a cette recherche..... *oui* .....

signature..... *[Signature]* .....

	Toujours	Souvent	Jamais
Viande	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poisson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
œufs	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits laitiers	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Légumes et fruits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céréales	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

## D. Production Scientifique

### 1. Publications

- 1.1. A. Kalla, L. Loucif, M. Yahia, Prevention of congenital malformations for pregnant women: a predictive model based on a study in eastern Algeria's population, *Journal of Biological Research*, 94:9394, 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.4081/jbr.2021.9394>  
<https://www.pagepressjournals.org/index.php/jbr/issue/view/647>
- 1.2. A. Kalla, L. Loucif, M. Yahia, Miscarriage risk factors for pregnant women: a cohort study in eastern Algeria's population. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* (in press), 2021. <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01564-0>  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s13224-021-01564-0>
- 1.3. S. Benbia, A. Kalla, M. Yahia, K. Belhadi, A. Zidani. Enzyme's activity in bovine cervical mucus related to the time of ovulation and insemination. *World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Biological Biomolecular Agricultural Food and Biotechnological Engineering*. 5(11), pp. 664–666, 2011.  
<http://publications.waset.org/3734/pdf>
- 1.4. M. Yahia, S. Mouffouk., A. Kalla, S. Benbia and N. Hanachi, Research of the association between the polymorphism of the MTHFR and the prevalence of pre-eclampsia for the Algerian woman. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 5(8), 2011.
- 1.5. M. Yahia, A. Kalla, M. Yahia, S. Benbia, Genetic Polymorphism of the Acute Lymphoblastic Leukaemia and Hyperhomocysteinemia its Relation with the for a Group of Children in the East of Algeria, *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 6(3), pp. 59–61, 2012. <http://publications.waset.org/1286/pdf>

### 2. Communications

- 2.1. A. Kalla, Conférencier et Organisateur de AAFSU 2021 (enligne), Devenir Entrepreneur, la réalité du terrain, Summer University (Renewable energies, Biology, Architecture, Artificial Intelligence), 2021.
  - 2.2. A. Kalla, Determination of Certain Secondary Metabolites in Some Varieties of Algerian and Saudian Dates, *Proceedings of International Conference on Renewable, Environment and Agriculture (ICREA)*, Istanbul, Turkey, 05<sup>th</sup> - 06<sup>th</sup> February, 2020.
-

- 2.3. A. Kalla, Conférencier et Organisateur de AAFSU 2020 (enligne), Marketing : Réalité ou Mensonge ? *Summer University (Renewable energies, Biology, Architecture, Artificial Intelligence)*, 2020.
  - 2.4. A. Kalla, Study of The Antibacterial Activity of Aqueous Extracts of *Urginea Maritima*, *Proceedings of International Conference on Renewable, Environment and Agriculture (ICREA)*, Istanbul, Turkey, 05<sup>th</sup> – 06<sup>th</sup> February, 2020.
  - 2.5. A. Kalla, Organisateur de AAFSU 2019, *Summer University (Renewable energies, Biology, Architecture)*, Batna 2 University. July 2019.
  - 2.6. A. Kalla, Etude Comparative de Quelques Composés Entre Quelques Variétés de Dattes Algérienne et Saoudienne, *In Proceeding of the 2nd International Conference on Food, Agriculture and Animal Sciences (ICOFAAS 2019)*, Antalya, Turkey, November 8-11<sup>th</sup> 2019.
  - 2.7. A. Kalla, The Impact of the soil on secondary metabolites concentrations and lipids yield in *Opuntia ficus indica*. *The thirteenth international conference on environment and water resources*, Istanbul, Turkey, 2018.
  - 2.8. A. Kalla, Impact of some stress (soil and climate) on the yield of lipids and secondary metabolites of the seeds of the barbaric fig tree of Timgad, Maafa and Arris (Batna). *The thirteenth international conference on environment and water resources*, Istanbul, Turkey, 2018.
  - 2.9. A. Kalla, Analysis and modeling of the risk related to problem pregnancies and its relation with the environmental reality of the territory in the wilaya of Batna – GIS approach. *The 12th international conference on environment and water resources*, Istanbul, Turkey, 2017.
  - 2.10. A. Kalla, Genetic Polymorphism of the Acute Lymphoblastic Leukaemia and Hyperhomocysteinemia its Relation with the for a Group of Children in the East of Algeria. *International Conference Program*. Madrid Spain, March 2012.
  - 2.11. A. Kalla, Genetic Polymorphism of the hyperhomocysteinemia with leukaemia- *Congrès international de nutrition*. Oran Algérie, Mai 2011.
  - 2.12. A. Kalla, Dosage des polyphénols totaux des extraits des bourgeons à fleur, fleur et fruits immature de *Capparis spinosa* L, et leurs activités biologiques. Activité antioxydante et l'activité antibactérienne. *9<sup>ème</sup> journée nationale de pharmacie*. Batna Algérie, Juin 2011.
-

- 2.13. A. Kalla, Research of the association between the polymorphism of the MTHFR and the prevalence of preeclampsia for the Algerian woman, *VII International University Conference*. Amsterdam. The Netherlands, July 2011.
- 2.14. A. Kalla, Enzymes Activity in Bovine Cervical Mucus Related to the Time of Ovulation and Insemination, *International scientific research, and experimental development*. Paris France, November 2011.
- 2.15. A. Kalla, Genetic Polymorphism of the hyperhomocysteinemia with valvulo patients in the region of Aures in Est of Algeria. *International symposium on Biotechnology* Sfax, Tunisie, 4-8<sup>th</sup> Mai, 2010.
- 2.16. A. Kalla, Etude de l'activité antioxydante et l'activité antibactérienne des extraits des bourgeons a fleur, fleur et fruits immature de capparispinosa L. *5<sup>th</sup> congress of scientific research outlook in the Arab world, medicine and pharmacology conference*, Fez, Morocco, October 26-30, 2008.
- 2.17. A. Kalla, Polymorphismes de l'IL-13 et l'IL-4R chez une partie de la population berbère dans la région des Aurès Algérie. *3<sup>ème</sup> congrès francophone d'allergologie*, Paris, France, 09-11 Avril, 2008.
-

# RÉSUMÉS

# Résumé

Un risque de grossesse est défini comme une interruption de grossesse indésirable et imprévue. Ici, nous avons cherché à identifier les facteurs prédisposant aux fausses couches et aux malformations chez la femme enceinte dans une partie de la population de l'Algérie (wilaya de Batna) et l'effet de la combinaison de plusieurs facteurs, dont l'indice de masse corporelle (IMC) maternel, l'âge maternel, les pathologies concomitantes, la nutrition et à prédire la survenue des risques.

Environ, 904 femmes enceintes ont été interrogées entre 2011 et 2015. L'association entre l'exposition au risque de grossesse et les facteurs de risque identifiés a été évaluée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé (GLM), d'une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) et Classification Hiérarchique Ascendante (CHA). Tout au long de cette étude, nous avons cherché à trouver des réponses, à discuter cette association et à prédire l'occurrence d'un risque.

L'analyse des données récoltées a conduit à la proposition d'un modèle prédictif pour chaque risque et nous avons constaté que le risque de grossesse est significativement plus élevé pour les femmes enceintes âgées de plus de 35 ans, avec un IMC élevé ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ). Nous avons également mis en évidence que ce risque est fortement associé à des pathologies concomitantes, notamment l'hypertension, le stress et un régime alimentaire déséquilibré.

En conclusion, notre étude montre que la connaissance des facteurs de risques permet d'établir des modèles prédictifs et des stratégies de prévention des issues tragiques de la grossesse et met en évidence le lien entre le risque et plusieurs facteurs de risque, et permettra ainsi de protéger la santé de la mère et du bébé.

## **Mots clés :**

Facteurs de risque de grossesse, prédiction de risque, maladies de périnatalité, nutrition, fausse couche, malformation, techniques d'analyse statistique.

# Abstract

Pregnancy risk is defined as an adverse and unexpected termination of pregnancy. Here, we aimed to identify the factors predisposing to miscarriage and fetal malformations in pregnant women in a part of Algerian population (Batna department) as well as to evaluate the effect of the combination of several factors, including maternal Body Mass Index (BMI), maternal age, concomitant pathologies, and nutrition and to predict the occurrence of the risks.

A total of 904 pregnant women were interviewed between 2011 and 2015. Association between the pregnancy risk exposure and identified risk factors was assessed using the Generalized Linear Model, Multiple Correspondence Analysis (MCA), and Hierarchical Clustering Analysis (HCA). Throughout this study, we sought to find answers, discuss this association, and predict the occurrence of pregnancy risk.

Our data analysis allowed us to develop a predictive model for each risk and we found that the pregnancy risk is significantly higher for pregnant women aged over 35 years, with a high BMI ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ). We have also highlighted that these pregnancy issues are strongly associated with concomitant pathologies, including hypertension, stress, and an unequilibrated diet in general.

In conclusion, our study showed that characterized and identified risk factors help to establish predictive models and strategies able to prevent tragic pregnancy outcomes and highlights the link between the risk and several risk factors; and thus, will allow protecting mothers' and babies' health.

**Keywords:** Pregnancy Risk Factors, Risk Prediction, Diseases, Nutrition, Miscarriage, Malformation, Statistical Analysis Techniques.

## ملخص

تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة. تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة. تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة.

تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة. تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة. تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة.

تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة. تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة. تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة.

### الخلاصة النهائية:

تتميز مداخل الجدل "تجدي" بكونها مبنية على أسس منطقية واضحة، وتتميز بالقدرة على تحليل القضايا المعقدة من خلال أسس منطقية واضحة.


# Prevention of congenital malformations for pregnant women: A predictive model based on a study in eastern Algeria's population

Adel Kalla, Lotfi Loucif, Mouloud Yahia

Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Physiopathology, Department of Microbiology and Biochemistry, Faculty of Science and Nature's Life, University of Batna 2, Batna, Algeria 

Correspondence: Adel Kalla, Department of Microbiology and Biochemistry, Faculty of Science and Nature's Life, University of Batna 2, Fesdis, Batna 05000, Algeria.  
Tel: +213661542948.  
E-mail: adel.kalla@gmail.com

Key words: Pregnancy risk prediction; pregnancy pathologies; nutrients; malformations.

**Acknowledgments** This paper and the research behind it would not have been possible without the exceptional support of my supervisor Pr. Mouloud Yahia (RIP), and colleagues at Batna University provided insight and expertise that greatly assisted the research. I would like to express my sincere appreciation to my colleagues for their technical assistance. I wish to extend my special thanks and greet everyone, who has supported the creation of this work. Great thanks to The DGRSDT (General Directorate of Scientific Research and Technological Development in ) , Department of Health of Batna, and Professor Benaicha.

**Contributions:** AK led the study by being involved in data collection, performing the statistical analysis, interpreting the results, conceiving, and designing this article, and providing intellectual content revisions and suggestions for clarity and precision on the subject matter. MY has initiated the study as a physiopathologist and the head of the laboratory. LL has been part of the study as the new head of the laboratory. All authors read and approved the final review manuscript.

**Competing interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Availability of data and material:** Not available.

**Ethical approval:** The approval of a research ethics committee is not necessary in Algeria for an observational study since no intervention on patients took place in this study. Nonetheless, the study received clearance from the Internal Review Board of the University of Batna 2, Batna, Algeria.

**Consent to participate and consent:** Patients were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of our research. Informed written consent was obtained from all individual participants included in the study before conducting the interviews.

Received for publication: 10 October 2020.  
Accepted for publication: 4 July 2021.

©Copyright: the Author(s), 2021  
Licensee PAGEPress, Italy  
Journal of Biological Research 2021; 94:9394  
doi:10.4081/jbr.2021.9394

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

## Abstract

The World Health Organization (WHO) defines congenital malformation as any gross abnormality present at birth even if it is not immediately recognized. Here, we aimed to identify the factors predisposing to congenital malformations in pregnant women in Eastern Algeria and the effect of the combination of several factors. 786 pregnant women were interviewed. Throughout our study, we sought to find answers, discuss the association between malformation exposure, identify the risk factors, and predict the occurrence of malformations using statistical analysis techniques. We developed a predictive model and we found that malformations were significantly higher for pregnant women aged over 34 (10.93; 95% CI: 2.10-201.71,  $p=0.023$ ), with a BMI over 25 (2.38; 0.91-7.04,  $p=0.091$ ), hypertension (2.18; 1.04-4.57,  $p=0.038$ ), anemia (2.08; 0.98-4.35,  $p=0.053$ ) and infections (2.32; 1.18-4.58;  $p=0.015$ ). Protecting factors against malformations includes diet moderate in meat (1.97; 0.73-4.98,  $p=0.163$ ) and rich in eggs, soft drinks, and fruit-vegetables (2.69; 0.76-8.63,  $p=0.106$ ), (1.84; 0.74-4.43,  $p=0.177$ ), (3.08; 0.56-13.28,  $p=0.154$ ); respectively. Knowing risk factors helps to establish predictive models and strategies to prevent malformations and highlights the link between malformations and multiple risk factors for the sake of protecting babies' lives.

## Introduction

Pregnancy is a special period in a woman's life that requires regular and careful monitoring and treatment. During the nine months, the pregnant woman's body goes through several transformations, including physical, physiological, metabolic, and hormonal changes. This variety of changes ranges from common, permanent, and expected changes, to fewer familiar ones. Congenital malformations may occur during this period<sup>1,2</sup> due to developmental anomalies occurring mainly during the period of organogenesis or fertilization or the first cell divisions.<sup>3</sup> The congenital malformation is an irreversible abnormal conformation of a tissue, an organ, or a larger part of the body resulting from an intrinsic developmental disorder.<sup>4</sup> According to the WHO, the incidence of malformations is estimated at 2-3% of live births for those diagnosed at birth or in the neonatal period, it is around 5 to 10% for less obvious anomalies and developmental disorders.<sup>5</sup>

In Algeria, like in most developing countries, there is a lack of reliable data on the occurrence and severity of pregnancy complications and their associated factors. The countryside and the rural parts of the country constitute grey areas, where pregnancy problems are still considered taboo, therefore few studies are carried out and few results are available. Thus, the objectives of this study

are i) estimate the frequency of congenital malformations based on a prospective study in population groups from Eastern Algeria; ii) investigate and document potential associated risk factors in the studied population; iii) develop a predictive model of associated risk factors that can lead to a congenital malformation. Several statistical analyses including Multiple Correspondence and Hierarchical Clustering Analysis are applied using R language (v3.6.3) under the software RStudio (Version 1.3.959).

## Materials and Methods

### Study design

A prospective study of pregnancy period surveys was conducted on a cohort of pregnant women from the region of Batna, Eastern Algeria, over five years [2011-2015].

Pregnant women were randomly chosen from different localities, urban and rural. Data were collected and recorded through standardized questionnaires used during periodic medical consultations. The study was carried out at the Obstetrics and Gynecology Department of different Hospital's Mother-Child Units.

Included in the questionnaire, written informed consent was obtained from all participants.

### Population and Data collection

The recruitment was carried out on pregnant women after they agreed to participate in the study. And this, only during the working days (weekdays excluding weekends).

The exclusion criteria were the refusal to be included in the study (no consent) and the absence of relevant data for this study.

The standardized questionnaire was introduced to the pregnant just before her first-trimester consultation, carried out by us in person in the presence of the health team.

The congenital malformations listed in our work were diagnosed during the ultrasound imaging of the second-semester consultation *i.e.* between the 22<sup>nd</sup> and 27<sup>th</sup> week of amenorrhea.

This study was conducted in a double-blinded way.

## Methods

The methodology has consisted of statistical analysis techniques using R language (v3.6.3) under the software RStudio (Version 1.3.959). We performed univariate logistic regressions and built a generalized linear model to assess the association between each predictive factor and the risk, by selecting predictive factors that have a  $p$ -value  $< 0.2$ .<sup>6</sup> We then performed a Stepwise strategy which led to a final model containing only predictive factors. The model resulting from Stepwise is not necessarily the most efficient, and some factors will probably not have a significant effect on the risk. Therefore, the need of using other techniques to identify the influential factors such as Multiple Correspondence and Hierarchical Clustering Analysis is crucial.

## Results

A total of 904 pregnant women have been recruited and surveyed. After screening, 118 were excluded due to the absence of relevant data for this study (Figure 1A). A sample of 786 pregnant women was retained and completed the study: 38/786 were identified as malformations' cases (4.83%) and 748/786 women were not (95.17%, Figure 1B).

Several parameters were studied as risk factors potentially associated with congenital malformations, including Age, BMI, pathologies, and diets (Table 1).

According to the risk factor Age, we observed a high frequency of malformations in women aged over 34 to 50, with 11.18% of women in the same age range and 2.42% of all study population.

While malformations frequency was higher in women with a BMI from 30 to 35, with 7.65% of women in the same BMI range and 1.65% of the whole population. Malformation frequency was also notable for the other two adjacent ranges of BMI ([25,30] and [35,45]) and in pregnant women with pathologies.

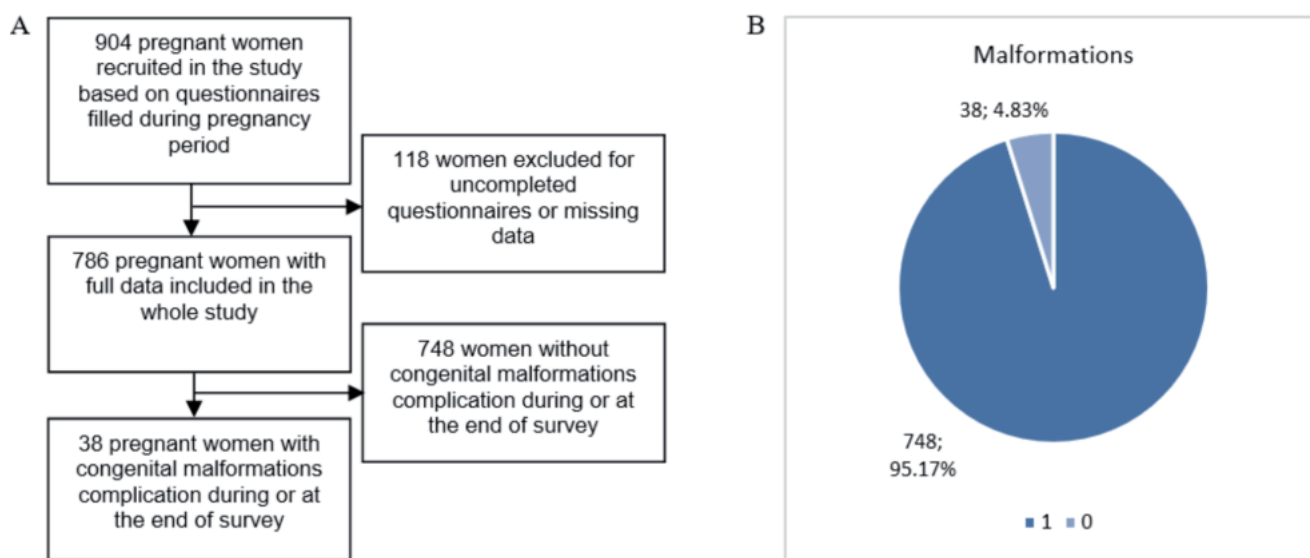


Figure 1. A) Flow chart showing the study population included malformations pregnancy complication; B) Prevalence of malformations in the included population of pregnant women (1: presence and 0: absence of malformations).

Concerning pathologies, we recorded a high frequency with pathologies, including diabetes (9.52%), hypertension (9.42%), kidney failure (10.87%), anemia (7.91%), or infections (8.75%). However, malformations seem almost decreased in presence of stress with 5.63%.

Regarding nutrients, a high incidence of malformations among women who consume moderate rates of fish and meat; and a high rate of fruit-vegetables and soft drinks; whereas malformations incidence was similarly distributed among other nutrients at different levels (Table 1).

To confirm primary suggestions recorded in Table 1, we used

a univariate analysis (CI 95%). However, in this Odds Ratio analysis, the association between risk factors and congenital malformation may be biased as we could not predict the influence of the combination of these factors. Therefore, we carried out multivariate analysis to better investigate influential factors. The results of the calculated R output are reported in Table 2.

Based on Table 2 results, we observe a strong association between malformations and age over 34 to 50.

Similarly, a strong association is remarkably noted between malformations and BMI from 30 to 35. Same observation for BMI from 25 to 30, while the high effect is noted for BMI from 35 to 45.

**Table 1. Malformations' distribution according to different risk factors.**

Risk factors	Level	Malformation frequency		
		No %*	Yes %*	Frequency in range % <sup>§</sup>
Age	[17, 24]	18.32	0.13	0.69
	(24, 34]	57.51	2.29	3.83
	(34, 50]	19.21	2.42	11.18
BMI	[15, 25]	39.95	0.76	1.88
	(25, 30]	32.32	2.16	6.27
	(30, 35]	19.97	1.65	7.65
	(35, 45]	2.93	0.25	8.00
Diabetes	0	90.33	4.33	4.57
	1	4.83	0.51	9.52
Hypertension	0	73.16	2.54	3.36
	1	22.01	2.29	9.42
Kidney Failure	0	89.95	4.20	4.46
	1	5.22	0.64	10.87
Anemia	0	69.97	2.67	3.68
	1	25.19	2.16	7.91
Infections	0	64.63	1.91	2.87
	1	30.53	2.93	8.75
Stress	0	29.01	0.89	2.98
	1	66.16	3.94	5.63
Meat	1	65.14	2.93	4.30
	2	16.28	1.40	7.91
	3	13.74	0.51	3.57
Fish	1	63.74	3.44	5.11
	2	7.00	0.51	6.78
	3	24.43	0.89	3.52
Eggs	1	61.20	2.93	4.56
	2	18.19	1.02	5.30
	3	15.78	0.89	5.34
Dairy products	1	25.19	1.40	5.26
	2	58.91	3.05	4.93
	3	11.07	0.38	3.33
Fruit-Vegetables	1	35.75	2.04	5.39
	2	56.11	2.42	4.13
	3	3.31	0.38	10.34
Cereals	1	54.96	2.80	4.85
	2	19.59	0.89	4.35
	3	20.61	1.15	5.26
Sweets	1	49.87	2.67	5.08
	2	30.53	1.27	4.00
	3	14.76	0.89	5.69
Soft Drinks	1	44.15	2.04	4.41
	2	35.50	1.40	3.79
	3	15.52	1.40	8.27

Notes. For Age and BMI range: “[” indicates that the first value is included in the range, “(” indicates that the first value is not included in the range. For pathologies: (0) indicates absence and (1) presence of pathology. For nutrients: (1), (2), and (3) indicate levels of consumption, from low (1), moderate (2) to high (3). (\*) Percent of all pregnant population. (†) Percent of malformations in the same range or category.

Concerning pathologies, the association between malformations with hypertension, anemia, and infections have been confirmed.

Whereas ORs calculation showed a potential positive association (significant at  $\alpha=0.1$ ) between moderate rates of meat and high rates of soft drinks.

To adjust for a potential statistical co-founding bias, a multivariate analysis was performed and possible interactions between risk factors were tested using a generalized linear model. Therefore, the adjusted Odds Ratio and p-values (Table 2) confirmed some of the results reported in the univariate analysis. Age>34, high BMI ([30,35]), hypertension, and infections are highly associated with malformations. The malformation is increased in women with BMI>25.

Anemia has also been confirmed as an associated factor with malformations. Moderate consumption of meat preserved its effect; like a diet rich in eggs, fruit and vegetables, and soft drinks.

We observe that the effect of stress and diabetes has disappeared, which means that these factors are not significant in their influence on malformations.

The number of factors and their complexity as well as the results mentioned above, make it hard to validate an association between factors and their influence during the pregnancy period. The result of

the Stepwise Strategy of congenital malformations model shows the selected model of influential factors which are age over 34 to 50, BMI from 25 to 35, hypertension, anemia, and infections ( $p=0.004$ ) with an AIC=275.79, Null deviance of 304.27 on 784 degrees of freedom and Residual deviance of 257.79 on 776 degrees of freedom with the number of Fisher Scoring iterations of 7. We can also notice that other risk factors including stress, diabetes, kidney failure, and nutrients were removed from the final model. The final predictive factors are presented in Table 3.

The best model analysis allows finding the best Models for the interaction of risk factors amongst themselves, and their association with malformations by applying multinomial regression analysis. The algorithm becomes static after about 1,500 models' iterations around a model that comprises an interaction between high BMI, advanced age, having hypertension, anemia, and infections (see Figure 2).

Once the best model is selected, we recalculate the newly adjusted Odds Ratios of the final predictive model transformed in percentage (OR%). Accordingly, we noted the strongest effect of age over 34 to 50 with 376.01%, BMI from 30 to 35 with 130.88%, followed by BMI from 25 to 30 with 103.97%, then infections with 101.56%. A low effect is registered for anemia with 79.23% and

**Table 2. Odds Ratios (OR, 95% CIs) of different risk factors potentially associated with the malformations.**

Risk Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-value	AOR	95% CI	p-value
Age (24, 34]	5.73	(1.17-103.62)	0.090	4.17	(0.81-76.55)	0.172
Age (34, 50]	18.12	(3.69-327.65)	0.005	10.93	(2.10-201.71)	0.023*
BMI (25, 30]	3.50	(1.43-9.83)	0.009	2.38	(0.91-7.04)	0.091
BMI (30, 35]	4.33	(1.68-12.53)	0.004	3.31	(1.17-10.36)	0.029*
BMI (35, 45]	4.55	(0.64-21.07)	0.073	3.12	(0.37-17.94)	0.234
Stress1	1.94	(0.89-4.86)	0.119	1.27	(0.52-3.43)	0.613
Diabetes1	2.20	(0.63-5.88)	0.155	1.13	(0.29-3.51)	0.840
HT1	2.99	(1.54-5.79)	0.001	2.18	(1.04-4.57)	0.038*
KF1	2.61	(0.86-6.51)	0.058	1.98	(0.59-5.60)	0.225
Anemial	2.25	(1.15-4.34)	0.016	2.08	(0.98-4.35)	0.053
Infections1	3.25	(1.68-6.46)	0.001	2.64	(1.25-5.70)	0.012*
Meat2	1.91	(0.88-3.94)	0.088	1.97	(0.73-4.98)	0.163
Meat3	0.82	(0.24-2.20)	0.727	0.71	(0.14-3.14)	0.669
Fish2	1.35	(0.39-3.61)	0.589	0.93	(0.20-3.83)	0.927
Fish3	0.68	(0.27-1.50)	0.366	0.60	(0.17-1.81)	0.402
Eggs2	1.17	(0.48-2.57)	0.709	0.78	(0.25-2.15)	0.647
Eggs3	1.18	(0.46-2.68)	0.708	2.69	(0.76-8.63)	0.106
DP2	0.93	(0.46-2.02)	0.853	1.07	(0.47-2.57)	0.875
DP3	0.62	(0.14-2.05)	0.473	0.49	(0.09-1.91)	0.342
FV2	0.76	(0.38-1.51)	0.423	0.89	(0.40-2.01)	0.783
FV3	2.03	(0.45-6.59)	0.286	3.08	(0.56-13.28)	0.154
Cereals2	0.89	(0.35-2.03)	0.798	0.74	(0.26-1.90)	0.547
Cereals3	1.09	(0.47-2.35)	0.830	1.10	(0.42-2.65)	0.840
Sweets2	0.78	(0.35-1.64)	0.522	0.77	(0.31-1.83)	0.565
Sweets3	1.13	(0.43-2.60)	0.791	0.76	(0.26-2.02)	0.603
Soft Drinks2	0.86	(0.38-1.86)	0.695	0.93	(0.38-2.17)	0.863
Soft Drinks3	1.96	(0.86-4.29)	0.098	1.84	(0.74-4.43)	0.177

Notes: For Age and BMI range: "[": indicates that the first value is included in the range, "("": indicates that the first value is not included in the range. For pathologies: (0) indicates absence and (1) presence of pathology. For nutrients: (1), (2), and (3) indicate levels of consumption, from low (1), moderate (2) to high (3). / OR: Odds Ratio; 95%CI: Interval of Confidence at 95%; \*: OR significant at  $\alpha=0.1$ ; \*\*: OR significant at  $\alpha=0.05$ ; \*\*\*: OR significant at  $\alpha=0.01$ .

hypertension with 77.65%. To get a better overview of risk factors on the retained model, Odds Ratio then presented a 95% CI in a forest model as illustrated in Figure 3. Risk factors appear on the right side of the vertical line of the forest model that represents the risk factor estimate in the general population confirming their positive association with congenital malformations.

To further improve our analysis, we carried out an MCA to analyze the distribution of pregnant women according to the asso-

ciated risk factors. The dataset contains 786 women and 46 variables including the risk of congenital malformations and associated factors. The analysis leads to the detection of outliers that strongly influence results. We selected the third and the fourth dimension that opposes women characterized by a strongly positive coordinate (right of the graph) to women characterized by a strongly negative coordinate (left of the graph). These groups share a high frequency for women with hypertension, stress, infections,

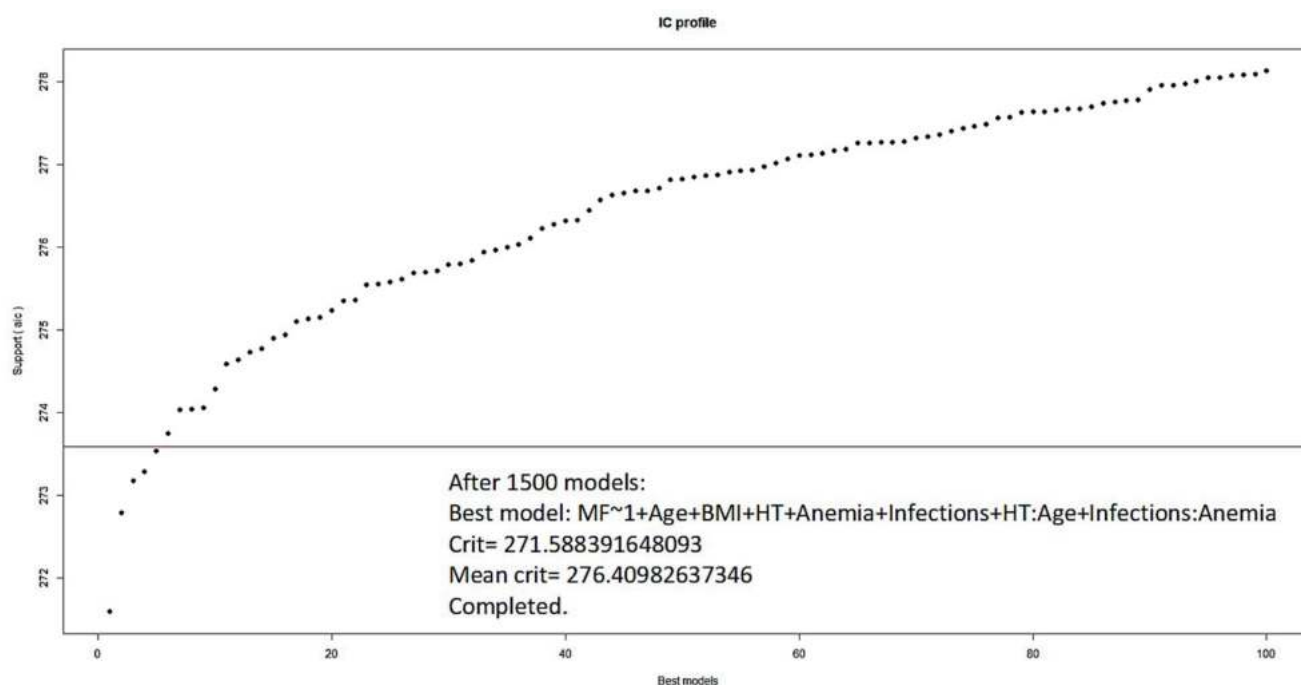
**Table 3. The generalized linear model of selected risk factors of the congenital malformations model.**

	Df	Deviance	AIC
- BMI	3	265.37	277.37
- HT	1	262.18	278.18
- Anemia	1	262.22	278.22
- Infections	1	266.23	282.23
- Age	2	269.10	283.10

Coefficients:					
Risk factors	Estimate	Std.	Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-6.462		1.098	-5.883	<0.001***
Age (24, 34]	1.463		1.038	1.408	0.159
Age (34, 50]	2.324		1.041	2.231	0.025*
BMI (25, 30]	1.039		0.497	2.087	0.036*
BMI (30, 35]	1.269		0.531	2.388	0.017 *
BMI (35, 45]	1.415		0.876	1.616	0.106
HT1	0.747		0.352	2.122	0.033*
Anemia1	0.767		0.358	2.138	0.032*
Infections1	1.015		0.354	2.867	0.004**

Notes: Signification: For Age and BMI range: “[”: indicates that the first value is included in the range, “(”: indicates that the first value is not included in the range. \*: p<0.1, \*\*: p<0.05, \*\*\*: p<0.001. Null deviance: 304.27 on 784 degrees of freedom. Residual deviance: 257.79 on 776 degrees of freedom. AIC: 275.79. The number of Fisher Scoring iterations: 7.



**Figure 2. Regression curve for determination of best predictive model of malformations and associated factors.**

kidney failure, age over 34 to 50, BMI from 30 to 35, diabetes, and anemia, and a diet rich in dairy products. Figure 4 illustrates the correlation between all factors most influencing malformations.

Finally, to identify similarities among our population, we carried out an HCA, which allows us to determine the highly correlated factors. In the first step, HCA iteratively gathers factors to generate a clustering tree. Pairs of clusters most similar are successively merged in the dendrogram (see Figure 5). We observe that strongly significant factors are BMI>35, diabetes, and kidney failure. While significant factors are BMI>30, Age>34, hypertension, stress, anemia, and infections. The second step aims to assemble women according to a similarity criterion defined beforehand. The classification reveals 3 clusters as illustrated in Figure 5. The first cluster includes women sharing a high frequency in case of a diet poor in meat, eggs, fish, cereals, soft drinks, and sweets. The second cluster includes women sharing a high frequency if they have a diet moderate in meat, fish, eggs, dairy products, fruit-vegetables, and sweets. The third cluster includes women sharing a high frequency of stress and a rich diet.

## Discussion

Our study focused on congenital malformations complication and their associated risk factors in pregnant women from Eastern Algeria. We report a high frequency of malformations occurrence, which is associated with an unbalanced or poor diet in general, advanced maternal age, overweight or obesity, and some patholo-

gies (hypertension, anemia, infections, stress, and diabetes). These factors may constitute a predictive model for malformations' occurrence.

Therefore, based on the association analysis (Odds Ratio, CI 95%), we revealed that malformations are strongly associated with an age from 35 to 50 (10.93; 2.10-201.71, p=0.023).

A BMI  $\geq$  of 25.00 kg/m<sup>2</sup> is associated with an increased frequency of early malformations with a BMI from 25 to 30 (2.38; 0.91-7.04, p=0.091). Conversely, with a BMI < 25.00 kg/m<sup>2</sup>, the chance of having malformations is drastically reduced.

Hypertension (2.18; 1.04-4.57, p=0.038), anemia (2.08; 0.98-4.35, p=0.053) and infections (2.32; 1.18-4.58; p=0.015) are considered as direct risk factors of malformations.

Moderate consumption of meat with OR estimated to 1.97 (0.73-4.98, p=0.163) and a diet rich in eggs, soft drinks and fruit-vegetables are protecting factors against malformations with (2.69; 0.76-8.63, p=0.106), (1.84; 0.74-4.43, p=0.177), and (3.08; 0.56-13.28, p=0.154) respectively.

Obtained results are consistent with research in Algeria and around the world. In Algeria, the maternal mortality rate is estimated at around 96.2 maternal deaths per 1000 live births, with around 700 women dying each year from complications during pregnancy or childbirth. For each of these deaths, 30 to 100 women are victims of serious and debilitating complications that can cause permanent disabilities.<sup>7</sup> Neonatal deaths are closely related to maternal morbidity and mortality. Over the past decade, Algeria has started to implement a maternal mortality reduction process through the national perinatal program, adopted in 2005. The National Plan for Accelerated Reduction of Maternal Mortality

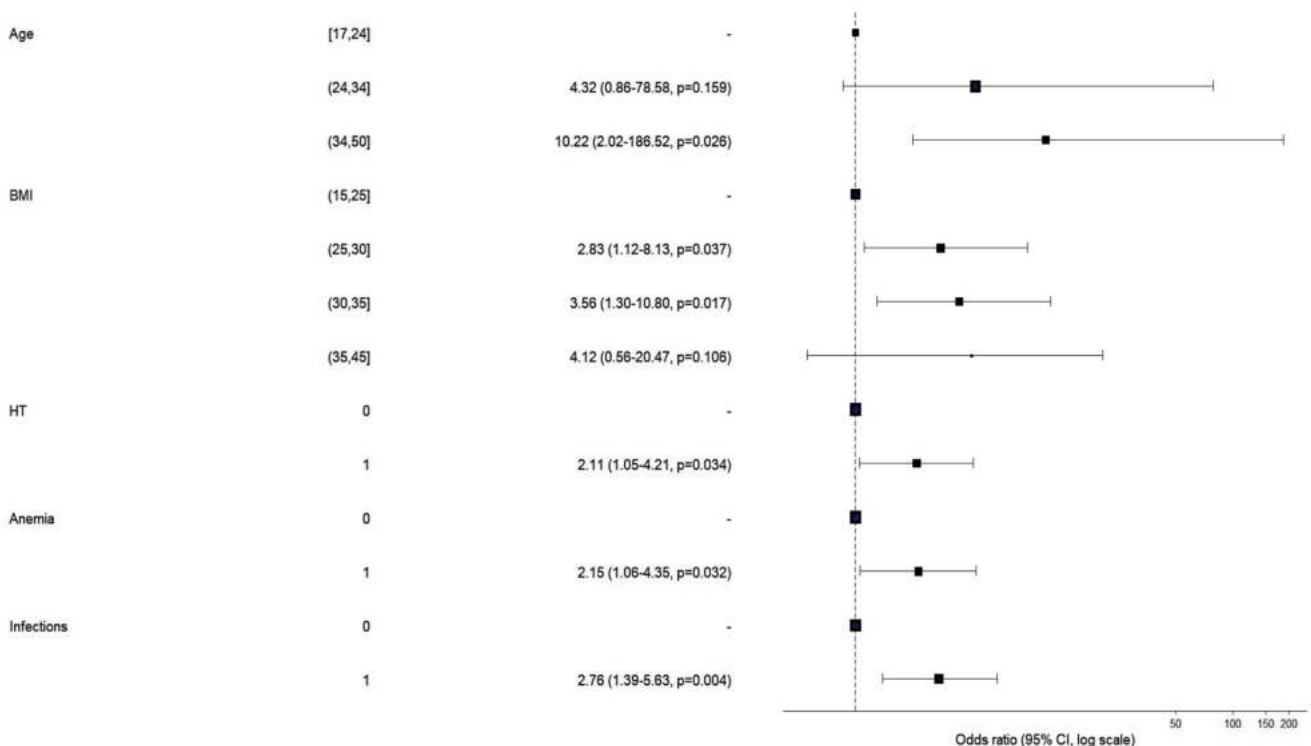


Figure 3. Forest model showing the strength of associated risk factors and their influence on malformations in the predictive model (OR are new adjusted estimates).

Note: For Age and BMI range: “[“: indicates that the first value is included in the range, “(“: indicates that the first value is not included in the range.

over the 2015-2019 period has been implemented, reflecting Algeria's commitment to regional initiatives in particular the Campaign to Accelerate the Reduction of Maternal Mortality in Africa (CARMMA). The management of maternal health has contributed to a reduction in the Maternal Mortality Rate (MMR). It went from 117.4 deaths per 100,000 live births in 1999 to 57.7 in 2016. Neonatal mortality (deaths under 28 days), meanwhile, is estimated at 17.1 per 1000 live births in 2018, declined by around 1.2% per year over the past fifteen years.<sup>8</sup> Published studies prove that there is a considerable increase in the incidence of malformations cases with increasing age<sup>9</sup> or because of genetic problems,<sup>10</sup> even though the majority of works studied the association of only one or a few risk factors.

According to Fuchs *et al.*,<sup>11</sup> maternal age highly influences pregnancy outcomes. Overweight or obesity in early pregnancy increases the risks of infant mortality,<sup>12</sup> premature mortality from cardiovascular events in adult offspring,<sup>13</sup> risk of preterm birth and causes low birth weight.<sup>14</sup> Weight gain has also a relation with

hypertension.<sup>15</sup> Moreover, we agree with researchers on the fact that hypertension is the most common medical complication during pregnancy. Approximately 70% of hypertension cases can be attributed to Gestational Hypertension/Preeclampsia (GH-PE). Among 2% to 5% of all pregnancies, GH will progress to preeclampsia.<sup>16</sup> Hypertensive syndromes affect 6 to 8.0% of pregnant women and can cause irreparable damage to the fetus.<sup>17</sup> In our population, like several studies, infections are a direct risk factor of malformations that have harmful effects and can be even considered life-threatening for both mothers and their babies,<sup>18</sup> namely bacterial vaginosis,<sup>19,20</sup> HIV, chlamydia,<sup>3</sup> as well as food poisoning caused by eating contaminated food can generate a wide range of infections and increase the risk of malformation.

A deficiency of nutrients can conduce anemia and influence pregnancy outcomes. In our studied population based on the obtained results, it was remarkable that the daily consumption of fresh fruit-vegetables especially at the 3 months before and after the beginning of pregnancy decreased the risk of malformations.

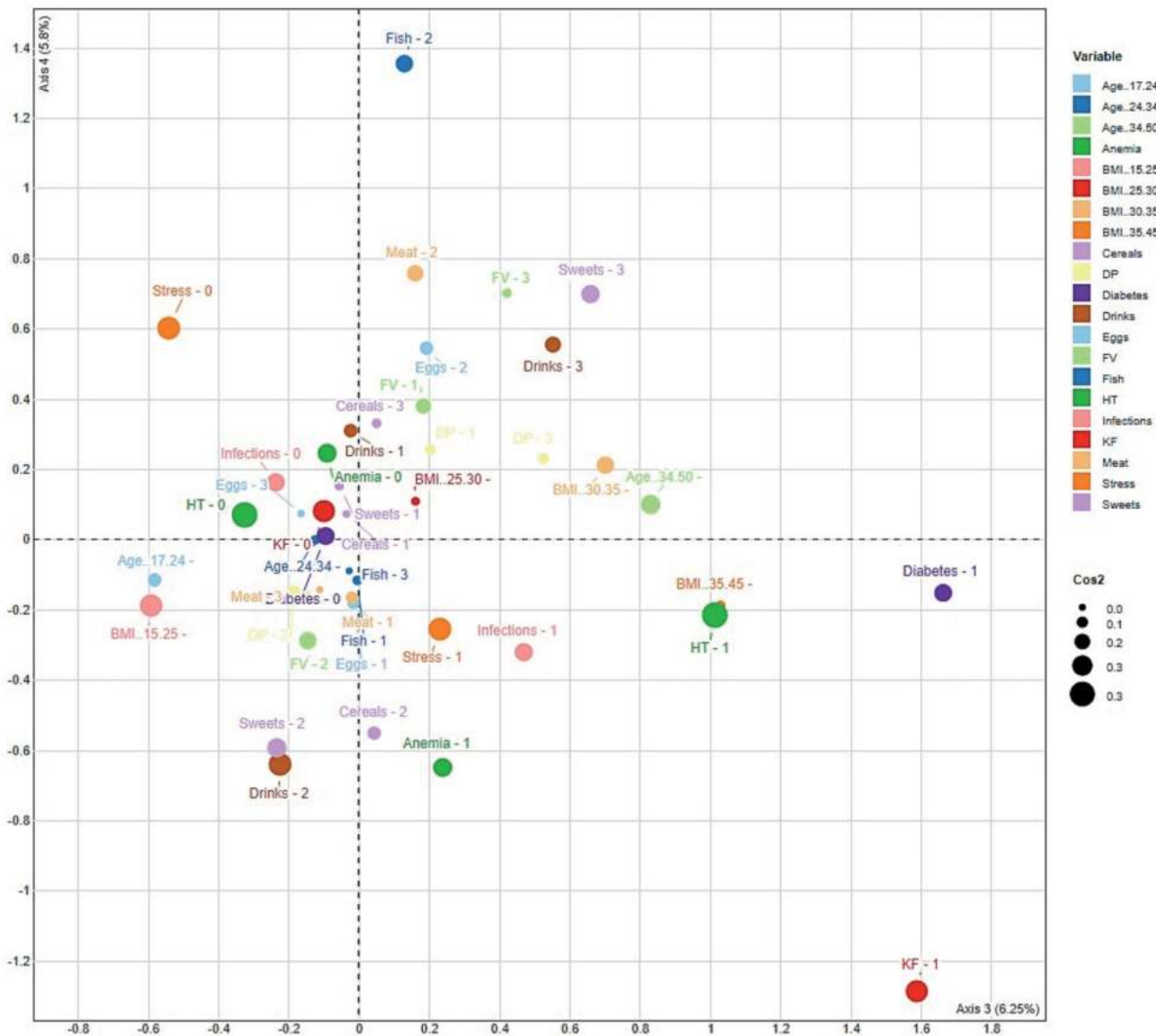


Figure 4. MCA for correlation of malformations' cases and associated factors.

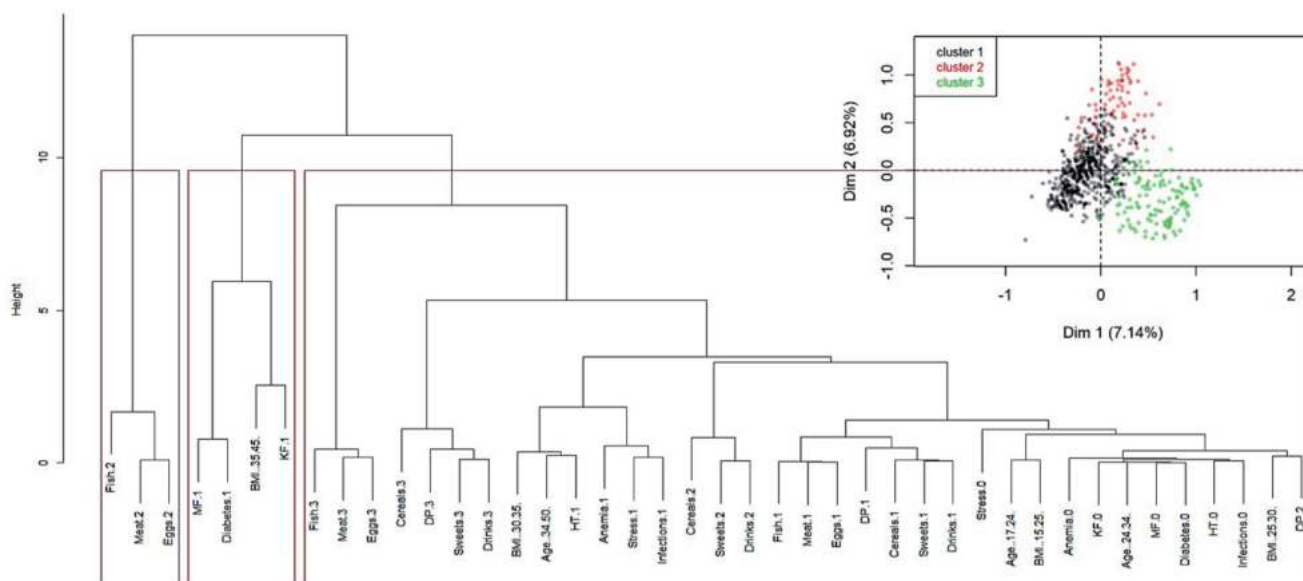


Figure 5. HCA Malformations clusters partition and dendrogram of related risk factors.

The low calcium intake can worsen the severity of last trimester bone loss and the risk of developing preeclampsia. Malnutrition almost exclusively found in animal products, such as eggs, some fruit, and vegetables, generate deficiency of vitamin A and Iodine.<sup>21</sup> Foliates are important in the production of amino acids and certain nucleic acids. They help in the building of new cells, expanding blood volume, and growing tissue. Folate deficiency mainly causes hematological disorders. It may lead to glossitis, depression, anemia, and fetal neural tube, and brain defects.<sup>22</sup>

## Conclusions

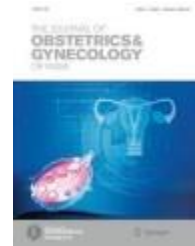
Congenital malformation is one of the most frequent risks that may arise during pregnancy because of several factors. Based on the analysis of data collected from 786 pregnant women from Eastern Algeria, we found that there are several factors associated with this risk. The major risk factors reported in this study are maternal age, mother's BMI, pregnancy pathologies, and nutritional deficiency, which result in the tragic outcome of pregnancy. Nutrition is a core element that plays a crucial role, not only in a pregnant woman's health but also that of the future child. Knowing these risk factors helps to establish predictive models and strategies to prevent in Algeria congenital malformations and thus to protect mothers' and babies' health.

Additional studies will allow validating the model and its application to any type of population.

## References

- Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, et al. Épidémiologie des pertes de grossesse. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* 2014;43:764-75.
- McClure JH, Cooper GM, Clutton-Brock TH. Saving mothers' lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 20068: A review. *Br J Anaesth* 2011;107:127-32.
- Dong DY, Binongo JN, Kancherla V. Maternal chlamydia infection during pregnancy and risk of cyanotic congenital heart defects in the offspring. *Matern Child Health J* 2016;20:66-76.
- Boyd PA, Armstrong B, Dolk H, et al. Congenital anomaly surveillance in England—ascertainment deficiencies in the national system. *BMJ* 2005;330:27.
- Given JE, Loane M, Garne E, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: Exploratory case-control study. *BMJ* 2018;361:18-20.
- El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:710-5.
- AFRO. Stratégie de Coopération de l'OMS avec l'Algérie, 2016-2020. OMS/AFRO. Brazzaville, Congo, WHO; 2016. Available from: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/ccs—algérie-16-20.pdf>
- Bouklia H. Progression de la mise en œuvre des ODD [Internet]. Algeria; 2019. Available from: <http://ambalgott.com/actualite/ODD.php>
- Haoud K, Mellali S, Gouas L, et al. Prevalence of aneuploidies in products of spontaneous abortion: Interest of FISH and MLPA. *Morphologie* 2014;98:40-6.
- Mellali S, Haoud K, Gouas L, et al. Prenatal BoBs™ in the cytogenetic analysis of products of spontaneous miscarriage. *South African Med J* 2015;105:870-3.
- Fuchs F, Monet B, Ducruet T, et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *Obstet Gynecol Surv* 2018;73:340-2.
- Johansson S, Villamor E, Altman M, et al. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: A Population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2014;349:1-12.
- Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: Follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* 2013;347:1-10.

14. Ju AC, Heyman MB, Garber AK, Wojcicki JM. Maternal obesity and risk of preterm birth and low birthweight in Hawaii PRAMS, 2000-2011. *Matern Child Health J* 2018;22:893-902.
15. Heude B, Thiébauges O, Goua V, et al. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: Relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J* 2012;16:355-63.
16. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Prepregnancy endocrine, autoimmune disorders and the risks of gestational hypertension-preeclampsia in primiparas: A nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17.
17. Behrens I, Basit S, Lykke JA, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA* 2016;315:1026-33.
18. Nelson DB, Hanlon AL, Wu G, et al. First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy. *Matern Child Health J* 2015;19:2682-7.
19. Culhane JF, Rauh V, McCollum KF, et al. Maternal stress is associated with bacterial vaginosis in human pregnancy. *Matern Child Health J* 2001;5:127-34.
20. Nelson DB, Bellamy S, Nachamkin I, et al. Characteristics and pregnancy outcomes of pregnant women asymptomatic for bacterial vaginosis. *Matern Child Health J* 2008;12:216-22.
21. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: Health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:274-89.
22. Scott JM. Evidence of folic acid and folate in the prevention of neural tube defects. *Forum Nutr* 2001;55:192-5.



- Original Article
- [Published: 06 October 2021](#)

## Miscarriage Risk Factors for Pregnant Women: A Cohort Study in Eastern Algeria's Population

- [Adel Kalla](#),
- [Lotfi Loucif](#) &
- [Mouloud Yahia](#)

[The Journal of Obstetrics and Gynecology of India](#) (2021) [Cite this article](#)

- [Metrics details](#)

### Abstract

#### Background

Miscarriage is defined as an adverse and unexpected termination of pregnancy; it is the most frequent pregnancy complication. Here, we aimed to identify the factors predisposing to miscarriage in pregnant women in Eastern Algeria and the effect of the combination of several factors, including maternal Body Mass Index (BMI), maternal age, concomitant pathologies, and nutrients, and to predict the occurrence of miscarriage.

#### Methods

A total of 786 pregnant women from Eastern Algeria were interviewed between 2011 and 2015. Association between miscarriage exposure and identified risk factors was assessed using a Generalized Linear Model (GLM), ANOVA test, Multiple Correspondence Analysis (MCA), and Hierarchical Clustering Analysis (HCA). Throughout this study, we sought to find answers, discuss this association, and predict the occurrence of miscarriage.

#### Results

We developed a predictive model for miscarriage, and we found that miscarriage was significantly higher for pregnant women aged over 35 years (1.75; 95% CI: 0.75–4.37;  $p = 0.208$ ), with a high BMI ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ), (1.88; 95% CI: 1.28–2.78;  $p = 0.001$ ). We have highlighted that miscarriage is strongly associated with hypertension (1.67; 95% CI: 1.16–2.39;  $p = 0.006$ ), diet rich in meat (0.60; 95% CI: 0.33–1.04;  $p = 0.075$ ), and moderate in fish (2.32; 95% CI: 1.18–4.58;  $p = 0.015$ ).

## Conclusion

Our study proved that knowing these risk factors helps to establish predictive models and strategies to prevent tragic pregnancy outcomes and highlights the link between miscarriage and several risk factors; and thus, will allow protecting mother and fetus health.

This is a preview of subscription content, [access via your institution](#).

## References

1. Martin CE, Scialli A, Terplan M. Addiction and depression: unmet treatment needs among reproductive age women. *Matern Child Health J* [Internet]. 2020;24:660–7. <https://doi.org/10.1007/s10995-020-02904-8>.
2. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, et al. Épidémiologie Des Pertes De Grossesse. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2014;43:764–75.
3. McClure JH, Cooper GM, Clutton-Brock TH. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 20068: a review. *Br J Anaesth*. 2011;107:127–32.
4. Banno C, Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, et al. Attitude and perceptions toward miscarriage: a survey of a general population in Japan. *J Hum Genet* [Internet]. 2020;65:155–64. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0694-1>.
5. Qu F, Wu Y, Zhu YH, et al. The association between psychological stress and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01792-3>.
6. Kicia M, Skurzak A, Wiktor K, et al. Anxiety and stress in miscarriage. *Polish J Public Heal*. 2018;125:162–5.
7. Brezina PR. Genetic screening and early recurrent pregnancy loss. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6:163–8.
8. Addati L, Cassirer N, Gilchrist K. Maternity and paternity at work: law and practice across the world [Internet]. ILO. International Labour Office, editor. Geneva; 2014. Available from: [www.ilo.org/publns](http://www.ilo.org/publns).
9. Maconochie N, Doyle P, Prior S, et al. Risk factors for first-trimester miscarriage - results from a UK-population-based case-control study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114:170–86.
10. El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2013;36:710–5. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2013.05.008>.
11. Haoud K, Mellali S, Gouas L, et al. Prevalence of aneuploidies in products of spontaneous abortion: interest of FISH and MLPA. *Morphologie* [Internet]. 2014;98:40–6. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2014.02.001>.
12. Mellali S, Haoud K, Gouas L, et al. Prenatal BoBs™ in the cytogenetic analysis of products of spontaneous miscarriage. *South African Med J*. 2015;105:870–3.

13. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73:340–2.
14. Ben-David A, Glasser S, Schiff E, et al. Pregnancy and birth outcomes among primiparae at very advanced maternal age: at what price? *Matern Child Health J.* 2016;20:833–42.
15. Tabrizi JS, Asghari A, Pourali F, et al. Effects of food supplementation during pregnancy on maternal weight gain, hemoglobin levels and pregnancy outcomes in Iran. *Matern Child Health J* [Internet]. 2019;23:258–64. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2648-1>.
16. Johansson S, Villamor E, Altman M, et al. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a Population based cohort study in Sweden. *BMJ* [Internet]. 2014;349:1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6572>.
17. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* [Internet]. 2013;347:1–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4539>.
18. Ju AC, Heyman MB, Garber AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm birth and low birthweight in Hawaii PRAMS, 2000–2011. *Matern Child Health J* [Internet]. 2018;22:893–902. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2464-7>.
19. Turner MJ, Fattah C, O'Connor N, et al. Body mass index and spontaneous miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2010;151:168–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.04.021>.
20. Heude B, Thiébauges O, Goua V, et al. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J.* 2012;16:355–63.
21. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, et al. Prepregnancy endocrine, autoimmune disorders and the risks of gestational hypertension-preeclampsia in primiparas: A nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17.
22. Behrens I, Basit S, Lykke JA, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315:1026–33.
23. Kharazmi E, Fallah M, Luoto R. Miscarriage and risk of cardiovascular disease. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:284–8.
24. Razak A, Florendo-Chin A, Banfield L, et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2018;38:46–53.
25. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, et al. Does stress influence early pregnancy loss? *Ann Epidemiol.* 2003;13:223–9.

26. Golbasi Z, Kelleci M, Kisacik G, et al. Prevalence and correlates of depression in pregnancy among Turkish women. *Matern Child Health J.* 2010;14:485–91.
27. Lynch CD, Sundaram R, Buck Louis GM. Biomarkers of preconception stress and the incidence of pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2018;33:728–35.
28. Lee A, Belski R, Radcliffe J, et al. What do pregnant women know about the healthy eating guidelines for pregnancy? A web-based questionnaire. *Matern Child Health J.* 2016;20:2179–88.
29. Duke CH, Williamson JA, Snook KR, et al. Association between fruit and vegetable consumption and sleep quantity in pregnant women. *Matern Child Health J.* 2017;21:966–73.
30. Laurenzi C, Field S, Honikman S. Food insecurity, maternal mental health, and domestic violence: a call for a syndemic approach to research and interventions. *Matern Child Health J* [Internet]. 2020;24:401–4. <https://doi.org/10.1007/s10995-019-02872-8>.
31. WHO. Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS Principaux résultats [Internet]. Algérie; 2017. Available from: <https://www.afro.who>.
32. Cheurfa T, Kaïd Tlilane N. L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie: Aspects épidémiologiques et économiques. *Les Cah. Du Cread.* 2015.
33. Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among type 2 diabetes patients: a cross-sectional study in primary care practice. *Sci Rep.* 2020;10:1–10.
34. Nelson DB, Hanlon AL, Wu G, et al. First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy. *Matern Child Health J.* 2015;19:2682–7.

### [Download references](#)

### **Acknowledgments**

This paper and the research behind it would not have been possible without the exceptional support of my supervisor Pr. Mouloud Yahia (RIP). I would like to express my sincere appreciation to my colleagues at Batna University for their technical assistance, provided insight and expertise that greatly assisted the research. I wish to extend my special thanks and greet everyone who has supported the creation of this work. Great thanks to The DGRSDT (General Directorate of Scientific Research and Technological Development in Algeria), Departments of Health in hospitals of Mother and Child, especially The Head of the Department of Health in Batna, and Dr. Benakcha.

## **Funding**

---

No funds, grants, or other support were received.

## **Author information**

---

### **Affiliations**

- 1. Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, Department of Microbiology and Biochemistry, Faculty of Science and Nature's Life, University of Batna 2, Batna, Algeria**

Adel Kalla, Lotfi Loucif & Mouloud Yahia

### **Contributions**

Adel Kalla led the study by being involved in data collection, performing the statistical analysis, interpreting the results, conceiving, and designing this article, and providing intellectual content revisions and suggestions for clarity and precision on the subject matter. Mouloud Yahia has initiated the study as a physio-pathologist and the head of the laboratory. Lotfi Loucif has been part of the study as the new head of the laboratory. All authors read and approved the final review manuscript.

### **Corresponding author**

Correspondence to Adel Kalla.

### **Ethics declarations**

---

### **Conflict of Interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

### **Ethical Approval**

Anonymous data are obtained from the Department of Health of Batna, who determined that Ethics approval is complying with the specific requirements of Algeria Law. The approval of a research ethics committee is not necessary in Algeria for an observational study since no intervention on patients took place in this study. Nonetheless, the study received clearance from the Internal Review Board of the University of Batna 2, Batna, Algeria.

### **Consent to Participate**

Patients were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of our research. However, informed written consent was obtained from all individual participants included in the study before conducting the interviews.

## Additional information

---

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Adel KALLA is an assistant professor at the Faculty of Natural and Life Sciences at the University of Batna 2, Algeria.

### Rights and permissions

---

#### [Reprints and Permissions](#)

### About this article

---

#### Cite this article

Kalla, A., Loucif, L. & Yahia, M. Miscarriage Risk Factors for Pregnant Women: A Cohort Study in Eastern Algeria's Population. *J Obstet Gynecol India* (2021). <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01564-0>

#### [Download citation](#)

- Received 22 May 2021
- Accepted 31 August 2021
- Published 06 October 2021
- DOI <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01564-0>

#### Keywords

- **Pregnancy, Prevention, Maternal health, Neonatal, Miscarriage**

### About this journal

---

**Electronic ISSN** 0975-6434

**Print ISSN** 0971-9202

**Co-Publisher information** Co-publication with Federation of Obstetrics and Gynaecological Societies of India (FOGSI)

#### Abstracted and indexed in

1. CLOCKSS
2. CNKI

3. CNPIEC
4. Chemical Abstracts Service (CAS)
5. Dimensions
6. EBSCO Discovery Service
7. EMBASE
- 8. Emerging Sources Citation Index**
9. Google Scholar
10. Japanese Science and Technology Agency (JST)
11. Naver
12. Norwegian Register for Scientific Journals and Series
13. OCLC WorldCat Discovery Service
14. Portico
15. ProQuest-ExLibris Primo
16. ProQuest-ExLibris Summon
17. PubMedCentral
18. Reaxys
19. SCImago
20. SCOPUS
21. Semantic Scholar
22. TD Net Discovery Service
23. UGC-CARE List (India)

### **Copyright information**

[Rights and permissions](#)

[Springer policies](#)

© Federation of Obstetric & Gynecological Societies of India

# Résumé

Un risque de grossesse est défini comme une interruption de grossesse indésirable et imprévue. Ici, nous avons cherché à identifier les facteurs prédisposant aux fausses couches et aux malformations chez la femme enceinte dans une partie de la population de l'Algérie (wilaya de Batna) et l'effet de la combinaison de plusieurs facteurs, dont l'indice de masse corporelle (IMC) maternel, l'âge maternel, les pathologies concomitantes, la nutrition et à prédire la survenue des risques.

Environ, 904 femmes enceintes ont été interrogées entre 2011 et 2015. L'association entre l'exposition au risque de grossesse et les facteurs de risque identifiés a été évaluée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé (GLM), d'une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) et Classification Hiérarchique Ascendante (CHA). Tout au long de cette étude, nous avons cherché à trouver des réponses, à discuter cette association et à prédire l'occurrence d'un risque.

L'analyse des données récoltées a conduit à la proposition d'un modèle prédictif pour chaque risque et nous avons constaté que le risque de grossesse est significativement plus élevé pour les femmes enceintes âgées de plus de 35 ans, avec un IMC élevé ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ). Nous avons également mis en évidence que ce risque est fortement associé à des pathologies concomitantes, notamment l'hypertension, le stress et un régime alimentaire déséquilibré.

En conclusion, notre étude montre que la connaissance des facteurs de risques permet d'établir des modèles prédictifs et des stratégies de prévention des issues tragiques de la grossesse et met en évidence le lien entre le risque et plusieurs facteurs de risque, et permettra ainsi de protéger la santé de la mère et du bébé.

## **Mots clés :**

Facteurs de risque de grossesse, prédiction de risque, maladies de périnatalité, nutrition, fausse couche, malformation, techniques d'analyse statistique.