

N° d'ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique
Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie



Thèse de doctorat 3^{ème} cycle LMD

Spécialité : Sciences biologiques
Option : Biotoxicologie et santé publique
Présenté par : BOUHADIBA HADJER

THÈME

Etude épidémiologique et impact des métaux lourds (mercure, plomb et cadmium) sur le risque de la prématurité au niveau des maternités de l'ouest Algérien

Soutenue le :

Devant le jury composé de :

Président : BENALI Mohammed	Professeur	UDL Sidi Bel Abbes
Examineur : KHAROUBI Omar	Professeur	Université d'Oran 1
Examineur : AOUES Abdelkader	Professeur	Université d'Oran 1
Examineur : ZAHZEH Touria	Professeur	UDL Sidi Bel Abbes
Encadreur : DEMMOUCHE Abbassia	Professeur	UDL Sidi Bel Abbes
Examineur : MEZIANI Samira	MCA	UDL Sidi Bel Abbes

Laboratoire de biotoxicologie de l'université Djillali Liabes- Sidi Bel-Abbes, CRU (Ex : CFTE)

Année universitaire : 2019-2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Je tiens à remercier en tout premier lieu ALLAH, le tout puissant, de m'avoir donné l'énergie, la force et la patience pour aller au bout de ce projet.

Toute ma gratitude va au Professeur DEMMOUCHE ABBASSIA, ma Directrice de thèse, de m'avoir donné la chance de travailler sur ce projet ; pour le suivi quelle m'a accordé, pour sa disponibilité, sa patience et pour tous les conseils qu'elle m'a donnés au cours de ces années.

Je remercie cordialement les membres du jury ;

Le Professeur BENALI Mohammed pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de soutenance, le Professeur KHAROUBI Omar, le Professeur AOUES Abdelkader et le Professeur ZAHZEH Touria d'avoir eu l'amabilité d'accepter de juger ce travail. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent également au Pr Aboubeker, Mme Benali, Mme Guerouach et toute son équipe au sein du bloc d'accouchement de la maternité de sidi bel abbés pour toute leur aide, leur disponibilité durant les années de travail que nous avons partagées.

Je ne pourrais oublier Mme Elias Nadia et toute l'équipe du service des archives pour m'avoir tendu la main, orienté et contribuer dans l'élaboration de cette thèse.

Je tiens à adresser un grand merci au Docteur Mai Hichem, pour son aide, sa disponibilité et sa gentillesse.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont apporté à un moment ou à un autre, d'une façon ou d'une autre leur soutien et leurs engagements ; Dr Allal Chafika et Dr Chiali ainsi qu'à toute l'équipe CERBA Bio-Diag pour la qualité de leur prestation et leur professionnalisme.

Je remercie sincèrement les collègues de ma promotion pour leur soutien et leurs encouragements.

Mes derniers remerciements s'adressent à tous les membres de ma famille pour leurs encouragements et spécialement à tous ceux qui m'ont permis d'en arriver jusque-là et qui m'ont accompagné tout au long de cette expérience extraordinaire.

Dédicaces

A mon époux ;

A mon fils ;

A mes parents ;

A mes beaux-parents ;

Et a toute ma famille.

Résumé

Introduction : Les naissances prématurées constituent l'une des principales causes de mortalité néonatale aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Elles demeurent de nos jours la préoccupation majeure des structures de santé vue la complexité des étiologies et la multitude de facteurs de risques ainsi l'exposition aux facteurs environnementaux tels que les métaux lourds pendant la grossesse comportent un risque élevé pour la mère ainsi que pour le fœtus. L'objectif de cette recherche est de déterminer les différents facteurs de risque de la prématurité dans l'ouest de l'Algérie (ville d'Oran et Sidi Bel Abbès) et de rechercher une éventuelle association entre l'exposition maternelle aux métaux lourds, plomb (Pb), cadmium (Cd) et mercure (Hg) pendant la grossesse et la survenue de la prématurité.

Matériel Méthodes : Deux études ont été conduites durant la période de notre recherche. La première étude épidémiologique, rétrospective et comparative a été réalisée sur un échantillon de 1640 nouveau-nés. Elle s'intéresse à l'étude des facteurs de risque de la prématurité dans la région d'Oran et Sidi Bel Abbès. La deuxième étude prospective et analytique a été réalisée sur 70 femmes enceintes à Sidi bel abbès. Elle s'est particulièrement penchée sur l'impact de l'exposition maternelle à certains facteurs environnementaux tel que les métaux lourds (Pb, Cd et Hg) sur la survenue de la prématurité. Le dosage de ces métaux lourds a été réalisé sur du sang de cordon ombilical à l'aide de deux techniques analytiques, la Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA) et la Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif (ICP-MS).

Résultats : Sur les 1640 nouveau-nés admis dans l'unité de néonatalogie au cours de la première étude, 29% étaient né avant terme. Nos résultats révèlent que les antécédents médicaux, les pathologies maternelles et le niveau socio-économique étaient des facteurs de risque maternels pour la prématurité. Par ailleurs, le suivi de la grossesse était une variable protectrice. Les grossesses multiples et les malformations congénitales, l'insuffisance pondérale à la naissance, le score d'apgar, la réanimation au service de néonatalogie étaient des facteurs de risque fœtaux. Le dosage des métaux lourds a révélé que les concentrations moyennes de plomb, de cadmium et de mercure dans le sang de cordon, étaient respectivement de : 18,97 µg / L, 0,26 µg / L et 6,20 nmol / L. Il y avait une corrélation hautement significative directe entre les concentrations de plomb dans le cordon et l'âge gestationnel ($r = 0,43$; $P = 0,017$). Nous avons constaté que l'âge gestationnel et le poids à la naissance étaient inversement corrélés à la concentration de mercure dans le cordon ($r = 0,44$ et $r = 0,57$ respectivement). Aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations de cadmium dans le cordon et l'âge gestationnel.

Conclusion : Cette étude offre un premier aperçu sur les facteurs de risque de la prématurité à Sidi Bel abbès et à Oran. Elles démontrent également que les femmes enceintes de cette région étaient exposées à des concentrations élevées de métaux lourds. D'autres recherches avec un effectif exhaustif sont nécessaires afin d'évaluer de façon plus précise l'impact de chaque facteur de risque et de déterminer le taux d'imprégnation en métaux lourds des femmes de cette région.

Mots clé : Prématurité. Plomb. Cadmium. Mercure. Facteurs de risque. Oran- Sidi Bel Abbès.

Abstract

Introduction: Preterm birth is one of the leading causes of neonatal mortality in both developed and developing countries. It remains today the major concern of health structures given the complexity of etiologies and the multitude of risk factors and exposure to environmental factors such as heavy metals during pregnancy carries a high risk for the mother as well as for the fetus. The objective of this research is to determine the different risk factors for prematurity in western Algeria (city of Oran and Sidi Bel Abbès) and to look for a possible association between maternal exposure to heavy metals (Pb, Cd and Hg) during pregnancy and the occurrence of prematurity.

Material and Methods: Two studies were conducted during the period of our research. The first, epidemiological and retrospective study on the risk factors for prematurity in the Oran and Sidi Bel Abbés region, we collected 1640 newborns. The second prospective and analytical study, concern 70 Pregnant, which looked particularly at the impact of maternal exposure on certain factors. Such as heavy metals (Pb, Cd and Hg) and the occurrence of prematurity. To do this an assay of these heavy metals was performed on umbilical cord blood using two analytical techniques, Atomic Absorption Spectrometry (AAS) and Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS).

Results: Of the 1640, newborns admitted to the neonatal unit during the first study, 29% were born before term in this region. We noted during this study that medical history, maternal pathology, and socioeconomic status were maternal risk factors for prematurity. In addition, pregnancy monitoring was a protective variable. Multiple pregnancies and congenital malformations, low birth weight, apgar score, and neonatal resuscitation were fetal risk factors. The heavy metals assay revealed that the mean lead concentrations in the cord blood, cadmium and mercury were 18.97 µg / L, 0.26 µg / L and 6.20 nmol / L, respectively. There was a highly significant direct correlation between cord lead concentrations and gestational age ($r = 0.43$, $P = 0.017$) and we found that gestational age and birth weight were inversely correlated at mercury concentration in the cord ($r = 0.44$ and $r = 0.57$ respectively). No correlation was found between cord cadmium concentrations and gestational age.

Conclusion: This study provides an initial overview of the risk factors for prematurity in Sidi Bel abbes and Oran region. They also show that pregnant women in this region were exposed to high concentrations of heavy metals. Further research with a comprehensive workforce is needed to more accurately assess the impact of each risk factor and to determine the heavy metal impregnation rate of women in this region.

Key words: Prematurity. Lead. Cadmium. Mercury. Risk factors. Oran- Sidi Bel Abbés.

مُلَخَّص

المقدمة: الولادة قبل الأوان هي أحد الأسباب الرئيسية لوفيات الأطفال حديثي الولادة في كل من البلدان المتقدمة والنامية. يبقى اليوم الشاغل الرئيسي للهيكل الصحية نظرا لتعقيد مسببات الأمراض والعديد من عوامل الخطر والتعرض للعوامل البيئية مثل المعادن الثقيلة أثناء الحمل ينطوي بمخاطر عالية على الأم وكذلك الجنين. الهدف من هذا البحث هو تحديد عوامل الخطر المختلفة للولادة المبكرة في غرب الجزائر (مدينة وهران وسيدي بلعباس) والبحث عن ارتباط محتمل بين تعرض الأم للمعادن الثقيلة والولادة قبل الأوان (الرصاص-الكاديوم والزنك)

المنهجية: أجريت دراستان خلال فترة بحثنا. أول دراسة وبائية بأثر رجعي حول عوامل الخطر للولادة المبكرة في منطقة وهران وسيدي بلعباس مست 1640 طفل حديث الولادة، الدراسة الثانية استقصائية وتحليلية، التي اهتمت بدراسة تأثير تعرض الأمهات الى عوامل خارجية معينة مثل المعادن الثقيلة وحدوث الولادة المبكرة. للقيام بذلك، تم إجراء اختبار وقياس تركيز كتلة هذه المعادن الثقيلة على دم الحبل السري ل 70 طفل حديث الولادة باستخدام تقنيتين تحليليتين، مطياف الامتصاص الذري و القياس الطيفي للكتلة البلازمية المزدوجة

النتائج: من بين 1640 من المواليد الجدد الذين تم قبولهم في وحدة المواليد خلال الدراسة الأولى، 29٪ ولدوا قبل الأوان في هذه المنطقة. لاحظنا خلال هذه الدراسة أن التاريخ الطبي، وأمراض الأمهات، والحالة الاجتماعية والاقتصادية كانت عوامل الخطر الأمومية للولادة المبكرة. بالإضافة إلى ذلك، كان رصد الحمل متغير وقائي. كان الحمل المتعدد والتشوهات الخلقية، وانخفاض الوزن عند الولادة، ودرجة أبعاد، وإنعاش الأطفال حديثي الولادة عوامل خطر على الجنين.

كما بين كشف اختبار المعادن الثقيلة أن متوسط تركيز الرصاص في دم الحبل السري والكاديوم والزنك كان: 18.97 ميكروغرام / لتر و 0.26 ميكروغرام / لتر و 6.20 نانو مول / لتر، على التوالي. بالإضافة كان هناك ارتباط مباشر كبير

($r = 0,43$; $P = 0,017$) بين عمر الحمل وتركيزات الرصاص في الحبل.

كما لوحظ ارتباط عكسي بين عمر الحمل، وزن الجنين وتركيز الزنك في دم الحبل السري ($r=0.44$ و $r=0.57$)

بينما لم يتم العثور على علاقة بين تركيزات الكاديوم في الحبل وعمر الحمل.

الخاتمة: تقدم هذه الدراسة لمحة أولية عن عوامل الخطر للولادة المبكرة في سيدي بلعباس وهران. كما تبين أن النساء الحوامل في هذه المنطقة تعرضن لتركيزات عالية من المعادن الثقيلة. هناك حاجة إلى مزيد من البحث مع القوى العاملة الشاملة لتقييم أثر كل عامل خطر بشكل أكثر دقة وتحديد معدل تركيز المعادن الثقيلة للنساء في هذه المنطقة.

الكلمات المفتاحية: الولادة المبكرة. الرصاص. الكاديوم. الزنك. عوامل الخطر. وهران-سيدي بلعباس

Sommaire

Table des matières.....	01
Liste des abréviations.....	02
Liste des figures.....	03
Liste des tableaux.....	04
Introduction.....	05
Partie théorique.....	01
<i>Chapitre I : Les Métaux lourds dans l'environnement</i>	03
I.1 Caractéristiques.....	03
I.2 Émissions naturelles et anthropiques.....	03
I.3 Persistance et dispersion.....	04
I.4 Métaux lourds préoccupants pour la santé.....	04
I.4.1 Le Plomb.....	05
I.4.1.1 Généralité.....	05
I.4.1.2 Toxicocinétique du Plomb.....	05
I.4.2 Le Cadmium.....	08
I.4.2.1 Généralité.....	08
I.4.2.2 Toxicocinétique du Cadmium.....	09
I.4.3 Mercure.....	11
I.4.3.1 Généralité.....	11
I.4.3.2 Toxicocinétique du Mercure.....	11
<i>Chapitre II : La prématurité</i>	13
II.1 Définition et classification.....	14
II.2 Épidémiologie.....	14
II.2.1 La prématurité dans le monde.....	14
II.2.2 La prématurité en France.....	15
II.2.3 La prématurité dans les pays en voie de développement.....	15
II.2.4 Prévalence de la prématurité en Algérie.....	16
II.3 Physiopathologie.....	16
II.3.1 L'absence de réserves.....	16
II.3.2 L'immaturité biologique.....	17
II.4 Étiologie et Facteurs de risque de la prématurité.....	18
II.4.1 Les causes directes.....	19
II.4.2 Causes générales.....	21
II.4.3 Facteurs de risque.....	22
II.4.3.1 Facteurs sociodémographiques maternels.....	23
II.4.3.2 Facteurs gynécologiques et obstétricaux.....	27
II.4.3.4 Facteurs environnementaux.....	31
II.4.5 Devenir des enfants prématurés.....	39
Partie pratique.....	41
<i>I. Matériel et méthodes</i>	43

<i>I.1 Première étude : l'enquête épidémiologique</i>	43
I.1.1 Cadre et population de l'étude.....	43
I.1.2 Type et unité d'analyse.....	43
I.1.3 Critères d'inclusion.....	43
I.1.4 Critères d'exclusion.....	44
I.1.5 Mode et la taille d'échantillonnage.....	44
I.1.6 Mode de collecte des données.....	44
I.1.7 Analyse statistique.....	44
<i>I.2 Deuxième étude : Dosage des métaux lourds</i>	44
I.2.1 Population d'étude.....	44
I.2.2 Critères d'inclusion.....	45
I.2.3 Critères d'exclusion.....	45
I.2.4 Méthodes et techniques analytiques utilisées.....	45
I.2.4.1 Principe de la SAA.....	46
I.2.4.2 Principe de l'ICP-MS.....	47
I.2.5 Protocole expérimental.....	51
I.2.5.1 Dosage du plomb par la technique (ICP-MS).....	51
I.2.5.2 Dosage du Cadmium par la technique (ICP-MS).....	53
I.2.5.3 Dosage du Mercure par la méthode (SAA).....	54
I.2.6 Analyse statistique.....	57
<i>II. Résultats et discussion</i>	60
II.1 Résultats de la première étude : L'Enquête épidémiologique	60
II.1.1 Caractéristiques descriptives maternelles et gestationnelles.....	60
II.1.1.1 Répartition en fréquence pour l'âge de la mère.....	60
II.1.1.2 Répartition en fréquence pour Gestité.....	60
II.1.1.3 Répartition en fréquence pour Parité.....	61
II.1.1.4 Répartition de l'âge gestationnel dans les deux villes.....	62
II.1.1.5 Répartition des mères selon le Mode d'accouchement dans les deux Villes.....	62
II.1.1.6 Répartition en fréquence pour Poids des nouveaux nés des grossesses antécédentes.....	63
II.1.1.7 Répartition en fréquence pour les antécédents obstétricaux.....	63
II.1.1.8 Répartition en fréquence pour les pathologies associées à la grossesse.....	64
II.1.1.9 Répartition en fréquence pour le suivi de grossesse.....	65
II.1.1.10 Répartition en fréquence pour Profession de la mère.....	65
II.1.1.11 Répartition en fréquence pour niveau socio-économique.....	66
II.1.1.12 Répartition en fréquence pour l'exposition au tabac.....	66
II.1.1.13 Répartition du taux de prématurité entre la ville et ses environs.....	67
II.1.2 Caractéristiques descriptives du nouveau-né.....	68
II.1.2.1 Distribution en fréquence pour le sexe du nouveau-né.....	68
II.1.2.2 Répartition en fréquence pour le poids du nouveau-né.....	68
II.1.2.3 Distribution en fréquence pour Le score d'Apgar.....	69
II.1.2.4 Distribution en fréquence pour l'état du nouveau-né.....	69
II.1.2.5 Répartition en fréquence selon la présence ou l'absence de malformations..	70
II.1.2.6 Distribution en fréquence pour le transfert au service néonatalogie.....	70

II.1.3 Relation entre l'âge gestationnel et les facteurs maternels et fœtaux.....	71
II.1.3.1 Facteurs de risque maternels.....	71
II.1.3.2 Facteurs de risque fœtaux.....	75
II.2 Résultats de la deuxième étude : Dosage des métaux lourds dans le sang de cordon..	77
II.2.1 Description de l'échantillon.....	77
II.2.2 Répartition des patientes du groupe1 selon les caractéristiques maternelles....	77
II.2.3 Répartition des patientes du groupe1 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales.....	78
II.2.4 Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques maternelles....	80
II.2.5 Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales.....	81
II.2.6 Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques maternelles....	83
II.2.7 Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales.....	84
II.2.8 Concentrations du Cadmium, du Plomb et du Mercure dans le sang de cordon ombilical.....	85
II.2.9 Association métaux lourds et caractéristiques maternelles, gestationnelles et fœtales.....	85
II.2.9.1 Relations entre le Cadmium et les différentes caractéristiques.....	85
II.2.9.2 Relations entre la Plombémie et les différentes caractéristiques.....	88
II.2.9.3 Relations entre le Mercure et les différentes caractéristiques.....	90
II.2.10 Corrélation entre métaux lourds et caractéristiques des patientes.....	92
Discussion Générale.....	94
<i>Conclusion.....</i>	<i>110</i>
<i>Recommandations.....</i>	<i>112</i>
<i>Perspectives.....</i>	<i>114</i>
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>116</i>
<i>Annexes.....</i>	<i>135</i>
<i>Publications.....</i>	<i>169</i>

Liste des abréviations

- **AG** : Age gestationnel
 - **Ca** : calcium
 - **Cd** : Cadmium
 - **Cm** : Centimètre
 - **CPN** : Consultation prénatale
 - **Cu** : cuivre
 - **DES** : Distilbène
 - **EPA** : Environmental Protection Agency
 - **ETM** : Element Trace Métalique
 - **FAO** : Food and Agriculture Organization of the United Nations
 - **FDA** : Food and Drug Administration
 - **FPN** : Faible Poids de Naissance
 - **Hg** : Mercure
 - **HTA** : Hypertension Artériel
 - **ICP-MS** : Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif
 - **IMC** : Indice de masse corporelle
 - **INPFPP** : Institut National Pédagogique de la Formation Paramédicale
 - **INRS** : Institut National de Recherche et de Sécurité
 - **IOM** : Institute of Medicine
 - **Kg** : kilogramme.
 - **mg / dl** : milligramme par décilitre
 - **mg** : milligramme
 - **ml** : millilitre
 - **mm** : millimètre.
 - **MT** : Métallothionéines
 - **OMS** : Organisation Mondiale de de la Santé
 - **OR** : Odds Ratio
 - **OSHA** : Occupational Safety and Health Administration
 - **Pb** : Plomb
 - **PC** : Périmètre crânien
 - **PN** : Poids de naissance
 - **ppb** : Part per billion
 - **ppm** : Partie par million
 - **PPN** : Petit poids de naissance
 - **R ou r** : Coefficient de corrélation
 - **RCIU** : Retard de croissance intra-utérin
 - **RPM** : Rupture prématurée des membranes
 - **RR** : Risque relatif
 - **S.A** : Semaine d'Aménorrhée
 - **SAA** : Spectrométrie d'Absorption Atomique
 - **SBA** : Sidi Bel Abbès.
 - **SGA** : Small for Gestational Age
 - **SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences
 - **UNEP** : United Nations Environment Programme
 - **UNICEF** : United Nation Children's Fund
 - **WHO** : World Health Organization
 - **µg** : microgramme
-

Liste des Figures

Figure 1 : Transport sanguin du plomb dans le sang et redistribution dans les tissus	6
Figure 2 : Transport et la distribution du cadmium après son absorption.....	10
Figure 3 : Facteurs de risque et signes de menace d'accouchement prématurée	23
Figure 4 : Mécanisme de parodontite à la grossesse et la naissance	31
Figure 5 : Schéma de principe de la Technique ICP-MS (Campredon, 2013).....	49
Figure 6 : Répartition en fréquence pour l'âge de la mère.....	60
Figure 7 : Répartition en fréquence pour la gestité.....	61
Figure 8 : Répartition en fréquence pour la parité	61
Figure 9 : Répartition des mères selon le Mode d'accouchement.....	62
Figure 10 : Répartition selon le poids des nouveaux nés des grossesses antécédentes.	63
Figure 11 : Répartition en fréquence pour les antécédents obstétricaux	64
Figure 12 : Répartition en fréquence pour les pathologies associées à la grossesse	64
Figure 13 : Répartition en fréquence selon le suivi de grossesse.....	65
Figure 14 : Répartition en fréquence pour profession de la mère.	65
Figure 15 : Répartition en fréquence selon le niveau socio-économique.....	66
Figure 16 : Répartition en fréquence selon l'exposition au tabac.....	66
Figure 17 : Répartition des nouveaux nés selon le sexe.....	68
Figure 18 : Répartition des nouveau-nés selon le poids	68
Figure 19 : Répartition des nouveaux nés selon le score d'Apgar	69
Figure 20 : Répartition selon l'état du nouveau-né.....	69
Figure 21 : Répartition des nouveaux nés selon la présence ou l'absence de malformations.....	70
Figure 22 : Répartition des nouveaux nés selon le transfert au service néonatalogie	70
Figure 23 : Relation entre l'âge gestationnel et l'âge de la mère.....	71
Figure 24 : Relation entre l'âge gestationnel et l'activité maternelle	71
Figure 25 : Relation entre l'âge gestationnel et la gestité	72
Figure 26 : Relation entre l'âge gestationnel et la parité	72
Figure 27 : Relation entre l'âge gestationnel et les pathologies maternelles	73

Figure 28 : Relation entre l'âge gestationnel et le suivi de grossesse	73
Figure 29 : Relation entre l'âge gestationnel et l'exposition au tabac	74
Figure 30 : Relation entre l'âge gestationnel et le lieu de résidence	74
Figure 31 : Relation entre l'âge gestationnel et le statut socio-économique maternel	75
Figure 32 : Corrélation entre les concentrations du Plomb et l'Age gestationnel	92
Figure 33 : Corrélation entre les concentrations du cadmium et le poids de naissance.....	92
Figure 34 : Corrélation entre les concentrations de Mercure et l'âge gestationnel.....	92
Figure 35 : Corrélation entre les concentrations de Mercure et le poids de naissance	92

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classifications selon le terme de naissance d'après l'OMS	14
Tableau 2 : Incidence de la prématurité dans quelques pays en voie de développement	16
Tableau 3 : Prise de poids recommandé au cours de la grossesse en fonction de la corpulence de la mère au moment de la conception	25
Tableau 4 : Comparaison des différentes catégories d'âge gestationnel entre les deux villes	62
Tableau 5 : Taux de prématurité dans la ville d'Oran et ses environs.....	67
Tableau 6 : Taux de prématurité dans la ville de Sidi Bel Abbès et ses environs.....	67
Tableau 7 : Relation entre l'âge gestationnel et facteurs de risques fœtaux	76
Tableau 8 : Répartition des patientes du groupe1 selon les caractéristiques maternelles.....	78
Tableau 9 : Répartition des patientes du groupe1 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales	79
Tableau 10 : Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques maternelles	80
Tableau 11 : Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques gestationnelle et fœtales	82
Tableau 12 : Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques maternelles	83
Tableau 13 : Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales	84
Tableau 14 : Distribution des concentrations du Cadmium, du Plomb et du Mercure dans le sang de cordon ombilical.....	85
Tableau 15-a : Répartition des concentrations moyenne du Cadmium en relation avec les caractéristiques maternelles	86
Tableau 15-b : Répartition des concentrations moyenne du Cadmium en relation avec les caractéristiques gestationnelles et fœtales	87
Tableau 16-a : Répartition de la plombémie moyenne en relation avec les caractéristiques maternelles	88
Tableau 16-b : Répartition de la plombémie moyenne en relation avec les caractéristiques gestationnelles et fœtales	89
Tableau 17-a : Répartition des concentrations moyenne de Mercure en relation avec les caractéristiques maternelles	90
Tableau 17-b : Répartition des concentrations moyenne de Mercure en relation avec les caractéristiques gestationnelles et fœtales	91

Introduction

On estime que cent-mille produits chimiques sont utilisés dans les biens de consommation qui nous entourent. Que ce soit des plastifiants, des stabilisateurs, des lubrifiants, les produits chimiques ne manquent pas dans notre environnement immédiat. Un rapport de l'*Environmental Protection Agency* mentionne que pour quarante-trois pour cent de ces produits à large utilisation on ne possède aucune information toxicologique de base ni sur l'Homme ni sur l'environnement (**Office of Pollution Prévention and Toxics, 1998**).

Les métaux lourds sont des produits toxiques cumulatifs dont les usages très répandus sont à l'origine d'une importante contamination. Ils s'introduisent dans l'environnement de diverses façons : extraction minière, utilisation de combustibles fossiles, comme le charbon, combustion de déchets, feux de forêt, fumée de cigarette. Certains métaux sont indispensables aux organismes vivants, d'autres, par contre, ne sont pas essentiels. La toxicité de certains de ces métaux non essentiels, dont le cadmium (Cd), le plomb (Pb), et le mercure (Hg), est reconnue, même à de très faibles concentrations (**Storelli, 2008**).

L'exposition grandissante à de tels produits dont on ignore pratiquement tout représente une situation alarmante du côté sanitaire. En effet, ils peuvent représenter un risque pour les différents axes de la santé publique, notamment la santé reproductive et métabolique (**OMS, 2013**).

Le fœtus en trop autre, est particulièrement vulnérable étant donné que plusieurs substances peuvent passer la barrière placentaire.

Avant 1961 et l'épisode de la thalidomide, suivi par les cas d'intoxications au mercure en Irak et au Japon (**Cox et al., 1989; Cox et al., 1995; Harada, 1976**) ils croyaient que le placenta était un filtre parfait, mais maintenant ce n'est plus le cas. L'exposition fœtale à ces substances est particulièrement intéressante à étudier, car elle peut présenter des répercussions à long terme (**Almond et al., 2011**).

Il a été pendant longtemps considéré que ces métaux n'avaient pas de retentissement sur la reproduction et le développement. Les connaissances sur ce sujet sont en train de s'affiner. Des études menées sur des animaux de laboratoires ont pu prouver leur toxicité sur les appareils reproducteurs mâle et femelle (**Landrigan, 1997**).

D'autre part Golmoka, 2006, a pu mettre en évidence une relation entre l'exposition maternelle à ces éléments pendant la grossesse et une réduction du temps de gestation ainsi que du poids et de la taille des nouveaux nés (**Golmoka, 2006**).

Chaque année, quelque 15 millions de bébés naissent prématurément. Ce nombre est en augmentation. On estime que plus d'un million de bébés meurent chaque année de complications dues à leur naissance prématurée (**Voyer et al., 1996**).


La prématurité est définie par l'OMS comme un accouchement survenant avant 37 semaines révolues d'aménorrhée (SA) (**OMS, 2007**).

L'accouchement avant terme représente un des domaines médicaux d'intérêt des pouvoirs publics et des structures de santé publique et de recherche médicale, en raison de l'incidence élevée des accouchements prématurés, de la gravité des complications et de la complexité de leur prise en charge (tant sur un plan éthique qu'économique). La prévention reste difficile en raison de la multiplicité des étiologies et des facteurs de risque (**Berkowitz et Papiernik., 1993**).

Dans cette optique, le présent travail se propose de déterminer les différents facteurs de risque de la prématurité dans l'ouest de l'Algérie (ville d'Oran et Sidi Bel Abbes) d'une part, de rechercher une éventuelle association entre l'exposition maternelle au Pb, Cd et au Hg pendant la grossesse et la survenue de la prématurité d'autre part.



Partie théorique



Chapitre I : Les Métaux lourds dans l'environnement

Chapitre I : Les Métaux lourds dans l'environnement

I.1 Caractéristiques

Les métaux lourds sont les éléments métalliques naturels dont la masse volumique dépasse 5g/cm³ et qui possèdent un numéro atomique élevé. Ils sont présents dans tous les compartiments de l'environnement, mais en général en quantités très faibles et ne sont pas biodégradables. On dit que les métaux sont présents en « quantités traces » car ils représentent 0,6 % (en masse) du total des constituants de la croûte terrestre et représentent aussi « la trace » du passé géologique et de l'activité anthropique (**Blum, 1990**).

Le terme de métal lourd est souvent appliqué à tort à des éléments en raison de leur toxicité. En effet, certains métaux toxiques sont déclarés métaux lourds alors qu'ils sont des métalloïdes (arsenic). De plus, il existe des métaux lourds qui sont indispensables aux organismes vivants ; d'autres, par contre, ne sont pas essentiels. La toxicité de certains des métaux non essentiels est reconnue, même à de très faibles concentrations (Cd, Pb, Hg) (**Blum, 1990**), alors que les métaux essentiels (calcium (Ca), zinc (Zn), cuivre (Cu)) peuvent également devenir dangereux dès que leur concentration dans l'organisme dépasse un certain seuil (**Baize, 1997**).

I.2 Émissions naturelles et anthropiques

Si la plupart des métaux sont présents naturellement à l'état de trace dans le fond géochimique (sols, eau), des quantités plus au moins importantes s'introduisent dans l'environnement par émissions naturelles (érosion, émissions volcaniques, feux de forêts) ou anthropiques (extraction minière, combustion de combustibles fossiles, utilisation de pesticides et engrais).

À l'échelle mondiale, les émissions d'origine anthropique dépassent dorénavant les émissions d'origine naturelle pour bon nombre d'éléments tels que le Pb, le Cd, le Zn, l'arsenic et le Hg. Une fois en circulation, ces métaux se distribuent dans tous les compartiments de la biosphère : terre, air et eau (**Gombert, 2005**).

I.3 Persistance et dispersion

L'activité humaine n'a apporté aucun changement dans les volumes de métaux lourds. Il n'y a ni création, ni suppression. Elle a surtout changé la répartition des métaux, les formes chimiques (ou spéciation) et les concentrations par l'introduction de nouveaux modes de dispersion (fumées, égouts, voitures...). Si une partie des métaux lourds part directement dans le sol et les eaux, l'essentiel est d'abord émis dans l'atmosphère avant de rejoindre les deux autres compartiments. Le compartiment atmosphérique joue un rôle important dans la dispersion des métaux. Dans l'atmosphère, la plupart des éléments métalliques se trouvent associés à des aérosols, c'est-à-dire à des particules liquides et/ou solides en suspension dans l'air. Ces particules sont transportées avec un temps de résidence plus au moins long avant de retomber au sol. La taille, la forme et la composition chimique des particules influencent fortement leur dispersion et leur durée de séjour dans l'atmosphère (**Bliefert et Perraud, 2004**).

I.4 Métaux lourds préoccupants pour la santé

Parmi les métaux lourds, on distingue principalement trois d'entre eux : l'Hg, le Pb et le Cd. Pourquoi distinguer ces trois métaux ? Les biochimistes ont distingué ces trois métaux en raison de leur affinité avec le soufre. Les sels solubles de Pb, de Hg et de Cd, ajoutés à une préparation de protéines en solution conduisent à la formation de précipités volumineux et très denses dus à une combinaison solide entre les fonctions soufrées de ces protéines et ces ions métalliques (**Florkin, 1956**).

Les trois métaux ont aussi quelques caractéristiques physico-chimiques communes : ils ont une conductivité électrique élevée, ce qui explique leur utilisation dans de nombreuses industries ; ils sont tous des éléments toxiques qui n'accomplissent aucune fonction physiologique utile chez l'homme et ont la capacité de s'accumuler dans la chaîne alimentaire (**Ortiz Heredia, 2014**).

I.4.1 Le Plomb

I.4.1.1 Généralité

Le plomb est un métal gris-bleu retrouvé à l'état naturel. C'est un métal très stable et résistant à la corrosion. Utilisé depuis plus de 2000 ans pour ces nombreuses propriétés, notamment pour sa malléabilité. Avant la réglementation, il a été ajouté dans l'essence sous forme de plomb tetraéthyl.

Il se retrouve dans la peinture, les sols et dans l'essence une fois brûlée sous forme de sels (bromure, chlorure et oxydes. La principale source d'exposition demeure la peinture. Après l'interdiction d'ajout du plomb dans la peinture, la peinture sans plomb a été appliquée par-dessus la peinture au plomb, ainsi en se dégradant la peinture de surface peut laisser s'échapper le plomb dans la poussière et ainsi être inhalé par les occupants (**Santé Canada, 2013**).

Il se retrouve également dans les batteries de voitures, dans certaines munitions de fusils, dans les alliages d'étain et également dans certains remèdes traditionnels et certains cosmétiques. Historiquement, il était utilisé dans la fabrication des conduites d'eau. Lorsque l'eau acidifiée passait dans les conduites, des particules de plomb étaient emportées avec elle. Le plomb se retrouvait donc dans les cours d'eau et y est demeuré en partie (**ATSDR 2010**).

I.4.1.2 Toxicocinétique du Plomb

I.4.1.2.1 Absorption

Les voies d'absorption du plomb sont pulmonaires, digestive et secondairement cutanée. (**Bismuth et al., 2002**), (Figure 1).

En effet l'absorption est accrue en présence de régime riche en graisse ou lors de certaines carences, notamment en fer et en calcium (la gestation et la lactation). On suppose que le calcium et le plomb entrent en compétition au niveau de récepteurs communs de la paroi digestive (**Dupont, 2002 ; Perrin, 2007**).

Concernant l'absorption pulmonaire, il y a une rétention des particules de plomb de plus de 0.5µm de diamètre dans l'arbre respiratoire inférieur (**Manet, 2012**), on considère que 35% des particules inhalées se déposent dans les poumons et que 10% de celle-ci sont absorbées (**Mahaffey, 1995**).

Le passage transcutané des dérivés inorganiques du plomb est très faible (<0.5%) si la peau est intacte (Fussler, 2011).

I.4.1.2.2 Distribution

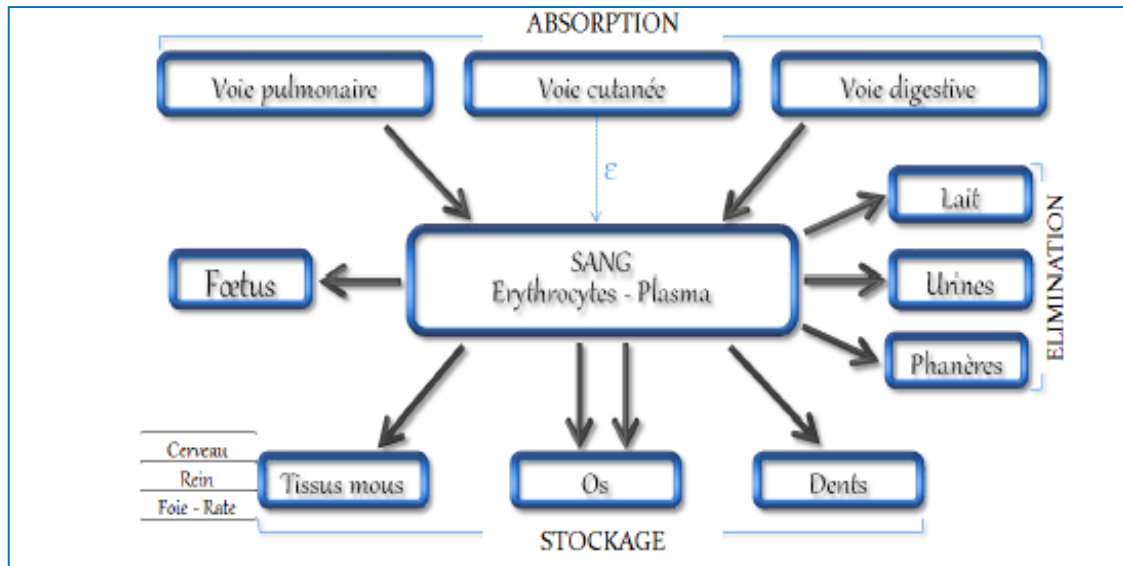


Figure 1 : Transport sanguin du plomb dans le sang et redistribution dans les tissus (Caubet, 1999 –Modifié)

a. Transport sanguin

Après absorption pulmonaire ou digestive, le Plomb passe dans le sang ou il se repartie dans les hématies, sous une forme non diffusible. Dans le plasma le plomb est en partie lié aux protéines. Les molécules responsables du transport du plomb sont l'albumine (88,2%) et les gammaglobulines(11,8%) une partie du plomb plasmatique est libre est diffusible.

Dans les hématies (membrane et hémoglobine) le Plomb membranaire, qui représente environ 14% du plomb sanguin, est lié à 88% au niveau des protéines et moins de 10% au niveau des phospholipides (Bisson et Houeix., 2014).

Le transport du plomb à l'intérieur des hématies s'effectue à 90% par mécanisme passif aussi bien pour l'entrée que pour la sortie. La vitesse d'entrée est directement proportionnelle à la quantité de plomb. le système d'accumulation du plomb dans les hématies est saturable (Bismuth et al., 2002).

La concentration totale dans le sang de plomb reflète le plomb contenu dans ce compartiment et est considérée comme un indicateur fiable d'une récente exposition. Elle

constitue d'ailleurs le test le plus communément utilisé pour évaluer l'intoxication par le plomb chez l'homme et les animaux.

b. Répartition du Plomb dans l'organisme

Le plomb est un toxique cumulatif, lorsque son absorption dépasse les capacités d'excrétion il y a alors accumulation. Cette dernière se fait dans l'organisme en deux temps (Figure 1).

b.1 Le Plomb dans les tissus mous et les organes

L'accumulation du Plomb se fait principalement dans les reins puis dans le foie. Un stockage provisoire au niveau du foie, du rein, des intestins, et des muscles... ; la fixation se fait sur des protéines de faible poids moléculaire, les Métallothionéines (Picot, 2010).

Les tissus mous contiennent 5 à 10% de la dose interne : la plus grande partie du plomb biologiquement actif. Le plomb dans les tissus mous est responsable de la majorité des effets toxiques.

La concentration du plomb dans les muscles est habituellement assez basse, mais elle est corrélée avec la quantité de plomb dans les reins (Bismuth *et al.*, 2002).

Une mobilisation secondaire peut avoir lieu et le plomb peut alors être mobilisé du foie et des autres organes de stockage et redistribué, une partie pouvant être excrétée aussi.

b.2 Le Plomb dans les tissus durs

Pendant ce temps, la fixation osseuse se fait par une réaction d'échange d'absorption entre la partie minérale de l'os et le fluide extra-cellulaire. Le plomb se substitue au calcium (substitution des phosphates tricalciques par les phosphates triplombiques ; l'os devient radio opaque).

Le plomb est susceptible de continuer à s'accumuler dans les os 6 mois après la fin de l'exposition. Sa demi-vie est estimée à 3 ans. Il se trouve à plus forte concentration dans les os plats ; les os longs en contiennent toutes fois la plus grande quantité. (Ribera et Taberly, 2011).

Les dents constituent un autre site de stockage du plomb, principalement au niveau de la dentine dans les zones adjacentes à la pulpe. Elles ont été pendant longtemps utilisées comme marqueurs rétrospectifs d'exposition cumulée pendant les enquêtes épidémiologiques. (Glorennec *et al.*, 2000).

I.4.1.2.3 Elimination

Le plomb serait éliminé de l'organisme selon trois phases :

- une première, rapide, correspondrait à l'élimination du plomb non fixé
- une seconde, lente, représenterait la fraction du plomb faiblement liée
- une troisième, très lente, pourrait n'intervenir que plusieurs années après les deux premières, car elle correspond au plomb fortement fixé notamment au niveau osseux (**Sugita, 1978**).

L'excrétion du plomb peut s'effectuer par plusieurs voies : l'urine, qui est la voie principale, mais aussi les selles, la salive, la sueur, les cheveux et les ongles.

Il existe aussi une excrétion lactée. La concentration de plomb dans le lait est généralement comprise entre 10 et 30 % de la plombémie (**Picot, 2010**).

I.4.2 Le Cadmium

I.4.2.1 Généralité

Le cadmium est un métal blanc-argenté mou et malléable. Il a des propriétés semblables au zinc. Il est d'ailleurs produit par l'affinage des minéraux de zinc où on le retrouve en quantité, notamment dans le carbonate de zinc. On retrouve des émanations de cadmium dans plusieurs industries, de métallurgie et des mines de zinc par exemple. La principale source d'exposition demeure tout de même dans la fumée de cigarette (**Mannino et al., 2004**).

En effet la plante de tabac a la propriété d'accumuler beaucoup de Cd et cette concentration élevée demeure dans tout le processus de transformation (**Satarug et al., 2003**).

Chaque cigarette contient en moyenne 2 µg de cadmium dont entre 2 et 10 % de cette quantité se retrouve dans la fumée, soit entre 40 et 200 ng (**Mannino et al.2004**).

Cinquante pour cent de ce cadmium sont ensuite absorbés par les poumons et transférés à la circulation systémique (**Jarup, 2002**).

On retrouve également du cadmium dans certains fertilisants et les boues d'épuration. Dans l'alimentation, les champignons et le foie sont deux éléments qui en accumulent beaucoup (**Satarug et al., 2003; Tucker, 1999**).

Chez les non-fumeurs, la principale source d'exposition est donc l'alimentation. En Amérique du Nord, on estime à 30 µg/jour l'ingestion typique de cadmium dans l'alimentation et seulement 1 % de cette quantité serait absorbé par l'organisme (**Horiguchi et al., 2004**).

I.4.2.2 Toxicocinétique du Cadmium

I.4.2.2.1 Absorption

Inhalation : Lors d'une exposition par inhalation, une fraction du cadmium se dépose le long du tractus respiratoire en fonction de la taille des particules. 64% du cadmium déposé dans les poumons sont absorbés. Les composés les plus hydrosolubles, chlorure et oxyde sont absorbés à environ 90-100 % et le sulfure est absorbé à hauteur de 10 %. Cette absorption après une inhalation unique peut se faire sur une période de plusieurs semaines (**Jarup et Akesson., 2009**).

Voie orale : Par voie digestive, l'absorption est d'environ 5 % (**Vahter et al., 1996**). Le taux d'absorption du cadmium est directement lié à la forme chimique en fonction de la solubilité. Ce taux d'absorption est facilité par la carence martiale (**Andersen et al., 2004**), et peut être augmenté aussi lors de régimes carencés en calcium, en fer (**Reeves et Chaney., 2008**), en zinc (**Jarup, 2002**), en cuivre (**FDA ,2003**) ou en protéines (**Canoui et Lecoffre., 2005**).

Il est diminué par des régimes riches en fibres (**Andersen et al., 2004**). L'âge semble être également un facteur important, en effet un âge inférieur à 40 ans est significativement associé à une augmentation de l'absorption digestive du cadmium (**Horiguchi et al., 2004**).

Voie cutanée : L'absorption par voie cutanée est faible, aucune donnée disponible ne permet de la quantifier (**Wester et al., 1992**).

I.4.2.2.2 Distribution

a. Transport sanguin

Après avoir été absorbé au niveau des épithéliums pulmonaires et intestinaux, le Cd se retrouve dans la circulation sanguine. Le Cd est transporté dans le sang en étant fixé à l'albumine, à l'hémoglobine (70%) ou aux métallothionéines (MT), protéines de faible poids moléculaire riches en groupements SH dont la synthèse est stimulée en présence de Cd.

Les lymphocytes peuvent aussi fixer de grandes quantités de Cd, ils le gardent lié avec la métallothionéine (**Nordberg et al., 2007 ; Faiz, 2011**), (Figure 2).

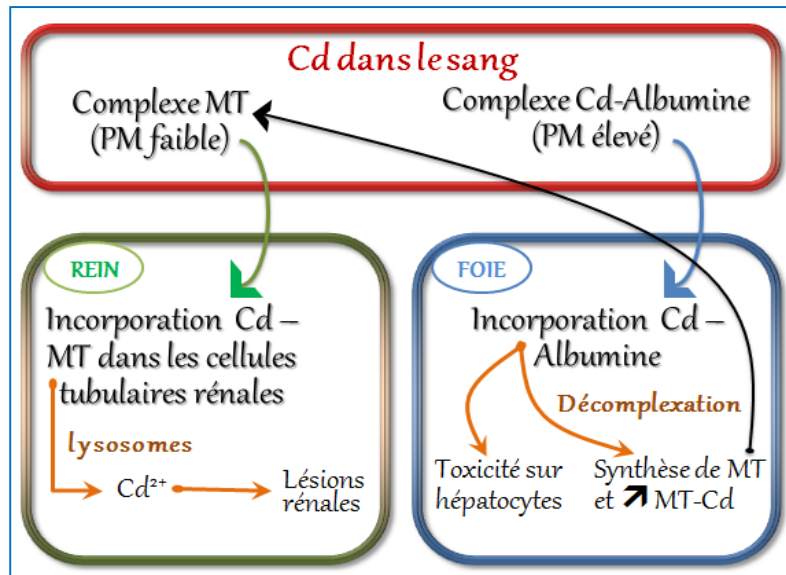


Figure 2 : Transport et la distribution du cadmium après son absorption

(Falcy et al., 2013 -Modifié -).

En cas d'exposition prolongée, le taux sanguin en Cd monte lentement et régulièrement jusqu'à un plateau ; il baisse en fin d'exposition avec une demi-vie estimée entre 40 et 80 jours chez l'homme (Falcy et al., 2013).

a.1 Le cadmium dans les tissus

Le Cd est un toxique cumulatif. Il se concentre surtout dans le foie, les os et les reins, mais le muscle, la thyroïde, le pancréas, les testicules et la vésicule biliaire peuvent également en contenir. L'accumulation du Cd dans l'organisme humain et animal augmente en fonction de l'âge. Le cadmium libre est à l'origine des effets toxiques observés (Picot, 2010; Faroon et al., 2012).

I.4.2.2.3 Elimination

Le cadmium par sa forte rétention dans l'organisme, il est très faiblement éliminé résultant en une longue demi-vie biologique. Le cadmium n'est pas métabolisé. Il est excrété principalement par l'urine et les fèces (0,01 – 0,02 % de la charge corporelle totale de Cd quotidienne). Il existe également une faible excrétion par la salive, la sueur et les phanères. L'excrétion urinaire est proportionnelle à la charge corporelle en Cd au niveau rénal et hépatique (Perrin, 2007).

Chez l'homme, le cadmium possède une demi-vie de l'ordre de 20 à 30 ans dans le rein, de 4,7 à 9,7 ans dans le foie et de un à plusieurs mois dans le sang (Picot, 2010).

I.4.3 Mercure

I.4.3.1 Généralité

Le mercure est un métal qu'on retrouve à l'état naturel dans la croûte terrestre. Il se retrouve sous forme d'un minéral rougeâtre appelé cinabre. À l'état élémentaire, il est le seul métal présent sous forme liquide à la température de la pièce. Le mercure se retrouve sous trois formes, la forme élémentaire, la forme inorganique et la forme organique. Selon la forme, l'absorption dans l'organisme sera différente. Le mercure élémentaire va être absorbé dans le sang à 80 % par inhalation et la forme organique est absorbée à 95 % lors d'une ingestion (Santé Canada, 2009).

Il se retrouve dans l'environnement en partie par sa présence normale dans la croûte terrestre, mais en bonne partie également en raison de l'activité humaine. La combustion de combustibles fossiles, notamment le charbon est une grande source d'émanation de mercure. On en retrouve également dans l'exploitation minière, la fusion de métal, dans la production du béton et l'incinération de déchets municipaux. Un peu plus près de nous, on en retrouve dans certains tubes fluorescents, dans les amalgames dentaires gris et dans les thermomètres et thermostats au mercure. La principale source d'exposition humaine demeure tout de même par le biais de la consommation de poisson contaminé au méthylmercure. En plus, sous forme de méthylmercure, il a la propriété de s'accumuler dans l'organisme et ainsi créer des concentrations importantes au sommet de la chaîne alimentaire (ATSDR, 1999).

I.4.3.2 Toxicocinétique du Mercure

I.4.3.2.1 Absorption

L'absorption du mercure métallique (Hg^0) est très faible par voie digestive (< 1 %) mais très élevée par les voies respiratoires (80 %). Au niveau du poumon, une partie du mercure métal peut être oxydé en ions mercuriques (Hg^{++}), eux-mêmes absorbés. Les dérivés inorganiques sont faiblement absorbés par voie digestive (< 10 %). Les composés organiques à chaîne courte (méthyl et éthylmercure) sont bien absorbés par le poumon mais aussi par le tractus digestif et la peau. Les autres dérivés organiques sont moins bien absorbés (AFSSAPS, 2005).

I.4.3.2.2 Distribution et métabolisme

Dans le sang, et notamment dans les globules rouges, Hg⁰ est rapidement oxydé en mercure mercurique par des catalases. En raison de sa lipophilie, une fraction du mercure métal diffuse rapidement au travers de certaines barrières tissulaires (hémato encéphalique, placentaire), ce qui explique sa distribution dans le cerveau, le placenta ou le lait maternel. Au sein de ces tissus, Hg⁰ est transformé en Hg⁺⁺ sous l'action de catalases. Les ions mercuriques hydrophiles ne peuvent retraverser ces barrières et sont donc piégés entraînant ainsi une accumulation locale dans les lysosomes. Ce phénomène explique la toxicité du mercure au niveau du cerveau ainsi que sa longue demi-vie dans cet organe. De même, une partie du mercure métallique peut passer la barrière placentaire et être oxydé en mercure mercurique (**Counter et Buchanan., 2004**)

Les ions Hg⁺⁺ diffusent mal au travers des membranes cellulaires. Le rapport plasma/érythrocytes est voisin de 1. Hg⁺⁺ est localisé à 50-90 % dans le rein, organe cible de la toxicité du mercure. Les dérivés organiques sont très majoritairement intra-érythrocytaires. Lipophiles, ils passent facilement les barrières hémato-encéphalique et placentaires. Une petite partie du méthylmercure est désalkylé en composés inorganiques. Ask a montré que le placenta présente des concentrations de mercure très supérieures à celles observées dans le sang maternel ou dans le sang de cordon. Le mercure contenu dans le placenta est, pour 60 %, sous forme de méthylmercure d'origine alimentaire et il est corrélé au taux sanguin maternel (**Ask et al.,2002**).

I.4.3.2.3 Elimination

La fraction non métabolisée des dérivés organiques subit une excrétion biliaire. Les dérivés minéraux sont excrétés principalement par le rein ; les fèces, la sueur et le poumon représentant des voies mineures. Les composés organiques se concentrent dans le lait. La demi-vie sanguine des dérivés inorganiques est biphasique (2-4 j et 15-45 j) tandis que celle du méthylmercure est comprise entre 35 et 189 j.

Les demi-vies tissulaires sont très variables : 2 j pour le poumon, 60 j pour le rein et biphasique pour le cerveau (20 j pour la première demi-vie mais la seconde, très longue, est mal connue) (**Garnier et Bismuth., 2000**).



Chapitre II : La prématurité

Chapitre II : La prématurité

II.1 Définition et classification

La prématurité est définie par une naissance d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou 259 jours. Cette durée est calculée à partir du premier jour des dernières règles (WHO, 1977).

Elle est classée en 3 sous-groupes, en fonction de l'âge gestationnel (Beck et al., 2010) :

- Les nouveau-nés prématurés modérés : âge gestationnel compris entre 32 et 36 SA
- Les nouveau-nés grands prématurés : âge gestationnel compris entre 28 et 31 SA
- Les nouveau-nés très grands prématurés : âge gestationnel inférieur à 28 SA (Tableau 1)

Tableau 1 : Classifications selon le terme de naissance d'après l'OMS (OMS, 2010)

	Terme de naissance
Très grande prématurité	< 28 SA
Grande prématurité	28 + 0 – 31 + 6 SA
Prématurité modérée	32 + 0 – 33 + 6 SA
Prématurité tardive	34 + 0 – 36 + 6 SA
Naissance à terme	37 + 0 – 41 + 6 SA
Post-terme	≥ 42 + 0 SA

SA : semaines d'aménorrhée.

II.2 Epidémiologie

II.2.1 La prématurité dans le monde

Le taux de prématurité varie d'un pays à l'autre et, au sein d'un même pays, d'une région à l'autre. Dans tous les pays, les taux sont en augmentation, même dans les pays les plus développés où l'avancement des connaissances des facteurs de risque et mécanismes relatifs au travail prématuré, et l'introduction de plusieurs politiques de santé publique et médicale devrait plutôt conduire à une réduction des taux (Goldenberg et Rouse., 1998).

Au Canada, le taux de prématurité avoisinait 6,5% en 2001 et 7,1% en 2004 (Joseph et al., 1998 ; Tessier et Nadeau., 2004).

En Europe et d'autres pays développés, les taux sont généralement entre 5 et 9% (**Europeristat, 2008**) et en Afrique, elle s'évalue de 15 à 16%. (**Balaka et al., 2002**).

Aux Etats Unis d'Amérique, le taux d'accouchement prématuré est de 12-13% et le coût des soins pour les bébés prématurés a été estimé à 8 milliards de dollars annuel (**Hamilton et al., 2006**).

II.2.2 La prématurité en France

En France, selon le réseau sentinelle AUDIPOG, la prématurité est en augmentation continue ces dernières années. En dix ans, elle est passée de 5,9% en 1995, à 6,8% en 1998 et 8,1% en 2005. (**AUDIPOG, 2008**).

L'enquête nationale périnatale de 2010 relevait 7,4 % de naissances avant 37 SA (naissances vivantes et mort-nés), réparties en 5,9 % entre 32 et 36 SA et 1,5 % avant 32 SA.

Ainsi, environ 60 000 enfants naissent chaque année avant 37 SA dont 12 000 avant 32 SA. L'incidence de la prématurité a légèrement augmenté, passant de 5,9 % en 1995 à 7,4 % en 2010 (**Blondel et al., 2012**).

II.2.3 La prématurité dans les pays en voie de développement

Dans les pays en voie de développement, la recherche documentaire pour apprécier l'ampleur du problème se heurte à un certain nombre de difficultés à savoir la rareté des statistiques sanitaires récentes. Et lorsque ces données sont disponibles, elles concernent souvent les statistiques hospitalières ne reflétant pas le nombre réel de naissances.

Les taux les plus élevés sont souvent retrouvés en Afrique centrale atteignant parfois des taux de 15 à 16% des naissances (Tableau 2).

L'étude de Amri et al menée en Tunisie en 2008 a révélé un taux de prématurités de 5.2% (**Amri et al., 2008**), (Tableau 2).

En ce qui concerne le Maroc, le Centre national de référence en Néonatalogie à Rabat qui accueille les enfants de toutes les provinces du pays, avait réalisé une enquête en 2004 dans laquelle on avait évalué la prématurité à 8,0% (**Barkat et al., 2004**).

Tableau 2 : Incidence de la prématurité dans quelques pays en voie de développement (Outtara, 2009)

Pays	Auteurs [Référence]	Année	Incidence de la prématurité
JORDANIE	ZIADEH SM [25]	1996-9	3%
TUNISIE	AMRI F et al. [9]	2003	5,2%
GHANA	NKYEKYER K et al. [26]	2003	9,3%
TOGO	BALAKA B et al. [7]	2002	11,1%
GABON	CHIESA MOUTANDOU- MBOUMBA S et al. [27]	1996	11,8%
BURKINA FASO	YE D et al. [8]	1999	15,8%
CONGO BRAZZAVILLE	PAMBOU O et al. [28]	1994	16,7%
MALAWI	VAN DEN BROEK N et al.[29]	2005	20,3%

II.2.4 Prévalence de la prématurité en Algérie

En Algérie, la prématurité représente un véritable enjeu de santé périnatale, en effet une étude sur la mortalité néonatale, effectuée en 2012 dans 13 structures hospitalières à travers le pays, a révélé que la prématurité était à l'origine des 2/3 du taux global qui est de 10/1000 (INFPF, 2013).

Heroual et al, rapporte dans une étude issue d'une base de données informatisée sur la mortalité hospitalière collectées au niveau des structures hospitalières de la wilaya d'Oran entre 2003-2007 une prévalence estimé à 7.4% (Heroual et Tajeddine., 2014).

II.3 Physiopathologie

Deux éléments caractérisent le nouveau-né prématuré : L'absence de réserves, et l'immaturation des principales fonctions de l'organisme (Voyer et Col., 1996).

II.3.1 L'absence de réserves

C'est surtout lors du 3ème trimestre de la grossesse que se constituent les différentes réserves fœtales : énergétiques (graisses, glycogène), en oligo-éléments (fer, calcium,...) et en vitamines (surtout D) (El harim et al., 2001).

II.3.2 L'immatunité biologique

Le prématuré est un nouveau-né dont toutes les grandes fonctions sont immatures.

- L'appareil respiratoire

L'immatunité de l'appareil respiratoire est due en grande partie à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en surfactant pulmonaire, dont le rôle principal est d'éviter le collapsus alvéolaire en fin d'expiration grâce à ses fonctions tensioactives. Ce déficit est responsable de la maladie des membranes hyalines (MMH).

La physiopathologie des apnées-bradycardies est complexe et fait intervenir plusieurs mécanismes plus ou moins intriqués dont le point commun est l'immatunité des différents systèmes intervenant dans la régulation cardiorespiratoire. La maturation progressive de ces systèmes explique l'évolution, avec l'âge gestationnel, de la fréquence et de la durée des apnées qui, très fréquentes et prolongées chez les extrêmes prématurés, vont devenir de plus en plus rares et courtes, pour disparaître tout à fait à l'âge corrigé du terme (**Kreutser et al., 2004**).

- Le foie

L'immatunité hépatique explique la grande fréquence des ictères « défaut de glucuro-conjugaison hépatique de la bilirubine » et le défaut de synthèse de prothrombine à partir de vitamines (**Patrick Truffert, 2004**).

- L'appareil digestif

Le réflexe de succion-déglutition n'est acquis qu'à partir de la 34^{ème} SA. Les fonctions d'absorption des différents nutriments se trouvent encore immatures ainsi que les fonctions motrices du tube digestif avec pour conséquence de nombreux troubles mineurs de l'alimentation :

- Retard de l'évacuation de l'estomac
- Ballonnement abdominal ; adynamie intestinale transitoire
- Retard de l'évacuation du méconium, constipation
- Diarrhée, selles glaireuses... (**Patrick Truffert, 2004**).

- Le système immunitaire

L'immaturation immunitaire humorale et cellulaire explique la fréquence et la gravité des infections chez le prématuré. Ce dernier doit donc être isolé et manipulé avec de grandes précautions d'asepsie (**Voyer et Magny., 1998**).

- La thermorégulation

Dès la naissance, le maintien de la "chaîne du chaud" s'impose à tout nouveau-né. En effet, dans les premiers jours de vie, les nouveau-nés prématurés sont incapables d'induire une thermogénèse suffisante face à toute agression thermique. Ils sont donc dépendants de la température ambiante.

Ainsi, pour le maintien de leur température centrale normale, leur accueil doit s'effectuer dans un environnement chaud adapté, afin de réduire au minimum les dépenses énergétiques et d'éviter toute déperdition de chaleur. Tout cela nécessite un contrôle rigoureux de l'environnement thermique, hygrométrique du nouveau-né prématuré (**El harim et al., 2001**).

-Immaturation cutanée

Particularités physiologiques la peau du nouveau née prématuré est fine, non kératinisée, très fragile, d'autant plus que l'enfant est prématuré, ces particularités physiologiques ont plusieurs conséquences ; une perte d'eau importante, le passage facile des substances appliquées sur la peau, la colonisation bactérienne, et la survenue de lésions (**Kreutzer et al., 2004**).

II.4 Etiologie et Facteurs de risque de la prématurité

Les causes de l'accouchement prématuré sont multiples. Parmi les causes retrouvées les infections occupent le premier rang. Mais souvent les accouchements prématurés surviennent sans causes évidentes.

On distingue les facteurs favorisant et les causes directes de l'accouchement prématuré (**Foix-L'Hélias et al., 1995**).

II.4.1 Les causes directes

a. Causes ovulaire

On entend par causes ovulaires tout ce qui dépend du fœtus et de ses annexes : Placenta, membranes, liquide amniotique... (**Voyer et al., 1996**).

a.1 Causes fœtales

Les causes fœtales pouvant être à l'origine d'un accouchement prématuré sont :

- ✓ Les grossesses multiples (jumeaux, triplés ...)
- ✓ Certaines malformations fœtales notamment par le biais d'hydramnios (atrésie de l'œsophage ; atrésie duodénale...) (**Ameziane, 2002**).

a.2 Causes liées aux membranes et au liquide amniotique

- Rupture prématurée des membranes

L'ouverture prématurée (avant l'entrée en travail) de la poche des eaux, lorsqu'elle survient avant 37 SA est une des causes les plus incriminées dans l'accouchement prématuré, notamment si l'origine est infectieuse

(**Voyer et al., 1996**).

La disparition de la barrière membranaire favorise l'infection ascendante à partir des germes vaginaux et la survenue d'une chorioamniotite.

Le diagnostic est évoqué devant un écoulement de liquide clair. Il peut être confirmé par un simple examen au spéculum relevant un écoulement de liquide provenant de l'orifice cervical. Dans certains cas le diagnostic peut être étayé par un test pH calorimétrique (le PH vaginal normal est acide il devient alcalin en cas de rupture des membranes) ou par un test à la diamine oxydase (DAO) (**Amri et al., 2004**).

- Chorioamniotite

Il s'agit d'une infection ovulaire, elle survient le plus souvent après une rupture prématurée des membranes et se traduit par l'existence d'au moins deux des signes suivants :

- ✓ Fièvre supérieure à 37,8° C.
- ✓ Tachycardie fœtale supérieure à 160 battements par minute.
- ✓ Hyperleucocytose supérieure à 18000.
- ✓ Présence de contractions utérines.
- ✓ Hydramnios :

L'hydramnios est l'existence d'une quantité excessive de liquide amniotique. La surdimension utérine qu'il provoque entraîne des contractions utérines et un accouchement prématuré.

Le diagnostic peut être évoqué devant une hauteur utérine excessive et doit être confirmé par une échographie.

Les causes d'hydramnios peuvent être maternelles (diabète gestationnel ou permanent) ou fœtales (malformation, myasthénie, myopathie...) ; parfois idiopathiques (**Voyer et al., 1996**).

a.3 Causes placentaires

L'insertion vicieuse du placenta sur le segment inférieur ; compliquée ou non d'hémorragie ou d'ouverture de l'œuf, provoque souvent un accouchement avant terme (**Voyer et al., 1998**).

L'hématome rétro-placentaire est responsable également d'accouchement prématuré (**Voyer et al., 1998**).

b. Causes utérines

- Bécances Cervico-isthmiques :

C'est l'incompétence du col qui s'ouvre précocement au cours de la grossesse.

Le diagnostic repose essentiellement sur les antécédents : fausse(s) couche(s)spontanée(s) tardive (s) ou accouchement très prématuré en l'absence d'étiologie patente.

L'existence d'une bécance avérée impose des mesures préventives de repos et peut justifier la réalisation d'un cerclage (faufilage d'un fil non résorbable autour du col permettant de diminuer le risque d'ouverture prématurée) (**Voyer et al., 1996**).

- Malformation Utérine : Hypoplasie, utérus bicorne, utérus cloisonné ... (**Voyer et al., 1996**).
- Exposition in utero au Distilbène (DES)

Ce traitement a été prescrit à des femmes enceintes jusqu'en 1975 environ. Les filles de ces femmes traitées au DES peuvent présenter à des degrés divers des malformations utérines (hypoplasie, utérus en T), cervicales (sténose vaginale, adénocarcinome vaginal). (**Kam et al., 1999**).

II.4.2 Causes générales

a. Infections

- Parmi les infections celles qui intéressent l'arbre urinaire (pyélonéphrites aiguës, subaiguës chroniques ou larvées) méritent une mention spéciale. Un ECBU est nécessaire dans ce cas.
- Les infections vaginales ou cervico-vaginales ascendantes :

Les infections cervico-vaginales sont responsables d'une réaction inflammatoire qui peut induire des contractions et des modifications du col utérin. Les germes les plus fréquemment en cause sont : streptocoque β hémolytique du groupe B, E. Coli et les bacilles Gram négatif.

- La vaginose bactérienne n'est pas une vaginite, c'est un déséquilibre de la flore vaginale normale avec disparition de la flore de Döderlein (lactobacilles, producteurs d'acide lactique). elle est la conséquence d'une alcalinisation du PH vaginal (supérieur à 5.5) et favorise la prolifération de germes plus souvent des anaérobies Gardnerella Vaginalis ; Pepto-Stretococus, Mobiluncus, Bacteroides flagilis. Urea plasma, Uréaliticum... (**Amri et al., 2004**).
- Chorioamniotite : (voir les causes foétales).
Les autres infections sont :
- Cystite.
- Toutes les infections sévères.
- Infection parasitaire tel que le paludisme.

Recherche d'affection inapparente comme la toxoplasmose ou la maladie des inclusions cytomégaliqes ou une infection à Rickettsie ou à Néorickettsie (**Amri et al., 2004**).

- Les Syndromes Vasculo-rénaux.
- Le diabète : Quand il s'accompagne d'hydramnios, c'est une cause plus rare.
- Toute altération de l'état général.
- Les cardiopathies.

II.4.3 Facteurs de risque

Sans être des causes proprement parlé, les facteurs de risque d'accouchement prématuré sont néanmoins importants à prendre en compte en termes de prévention. On peut en identifier plusieurs : âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans, tabagisme, alcoolisme, grossesses particulièrement rapprochées, mauvaises conditions socio-économiques avec fatigue excessive liée à la durée du travail, sa pénibilité (travail de nuit) ou aux conditions familiales, déplacements quotidiens, position debout prolongée, dénutrition relative, etc...

La prématurité est sensiblement plus fréquente chez les patientes de la communauté noire. Le fait d'avoir fait un premier accouchement avant terme augmente également très sensiblement le risque de récurrence. Les grossesses multiples sont responsables de près d'un cinquième des accouchements prématurés. Le travail avant terme survient dans près de 40% des grossesses gémellaires et est quasi constant dans les autres cas (**Goldenberg et al., 1998**).

Il faut souligner que l'origine de l'accouchement prématuré est rarement déterminée en anténatal. Elle est le plus souvent multifactorielle particulièrement pour l'accouchement prématuré spontané (**Tropy et al., 2008**), (Figure 3).

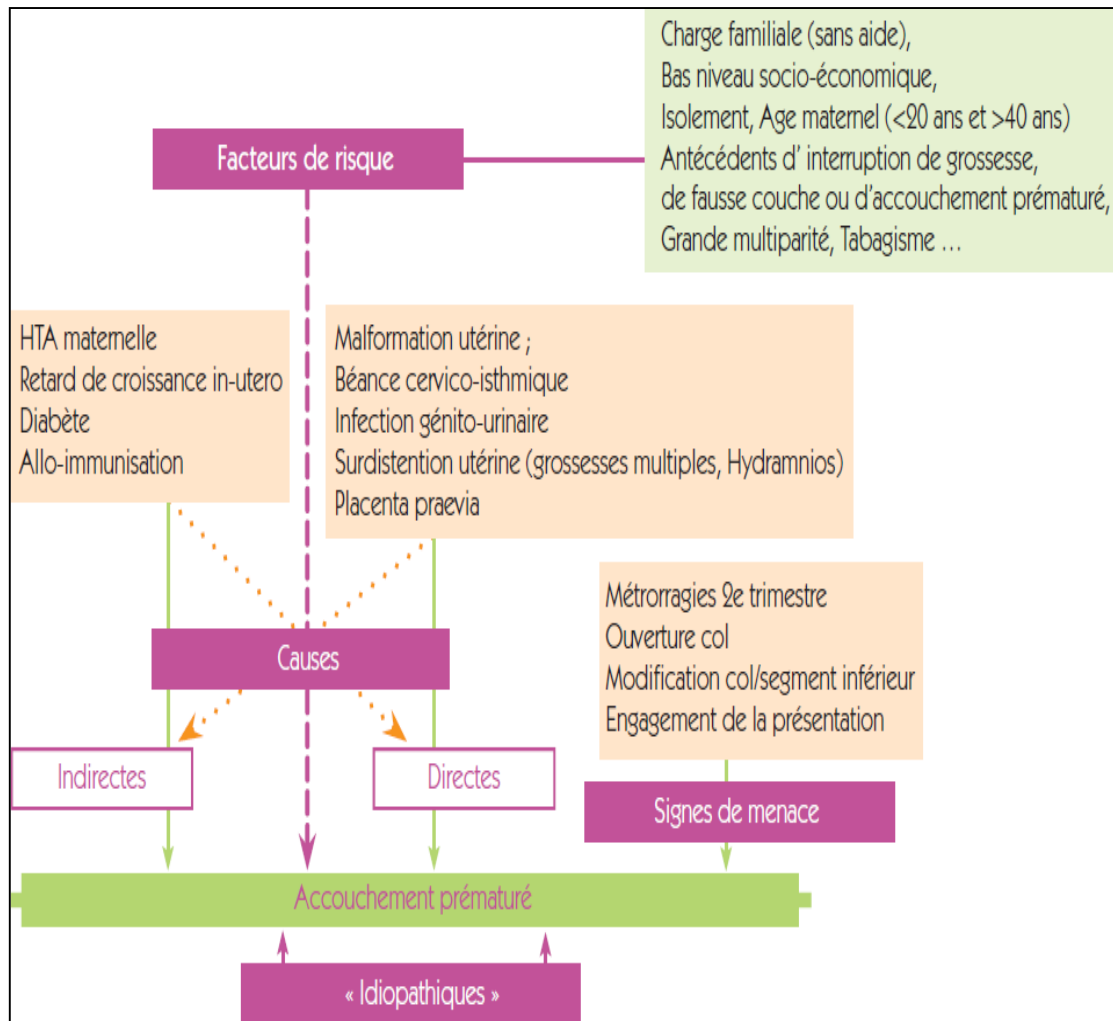


Figure 3 : Facteurs de risque et signes de menace d'accouchement prématurée

(BDMS, 2005)

II.4.3.1 Facteurs sociodémographiques maternels

II.4.3.1.1 Âge maternel

Plusieurs études récentes à partir de cohortes ou de registres sur des grossesses mono fœtales ont montré une augmentation du risque global de prématurité chez les femmes jeunes, en particulier celles de moins de 18 ans (Chen *et al.*, 2007).

En France, 2,5 % des femmes accouchent avant 20 ans. En 2010, ces femmes avaient un risque de prématurité spontanée accru (3,8 %) par rapport aux femmes de 25-34 ans (2,6 %) (**Blondel et al., 2012**).

Le risque global de prématurité est également significativement plus élevé parmi les femmes de plus de 35 ans (OR ajustés 1,1 à 1,6) et en particulier pour celles de plus de 40 ans (**Blomberg et al., 2014**).

Les études évaluant l'impact de l'âge sur le type de prématurité, peu nombreuses, montrent que le très jeune âge maternel est plutôt associé à la prématurité spontanée, lorsque l'âge maternel élevé est associé à la prématurité induite (**Ancel et al., 1999**).

II.4.3.1.2 Taille maternelle

Une méta-analyse de 2015, réalisée sur des données issues de pays en développement, retrouvait une association positive entre petite taille maternelle < 150 cm et prématurité globale (référence : taille \geq 155 cm, OR ajustés de 1,1 à 1,4) après ajustement sur certaines caractéristiques maternelles (âge, parité, niveau d'éducation) (**Kozuki et al., 2015**).

En ce qui concerne les pays à haut niveau socio-économique, quelques études récentes, en particulier d'après les registres scandinaves, semblent confirmer l'existence d'une association entre petite taille maternelle et augmentation du risque global de prématurité. (**Mykkestad et al., 2013**).

Les relations entre taille et prématurité spontanée étaient rendues complexes par de probables interactions avec l'indice de masse corporelle et l'origine ethnique.

Au total : une petite taille maternelle pourrait être associée à une augmentation du risque de prématurité globale et de prématurité spontanée. La nature causale de la relation est difficile à établir compte tenu de l'intrication avec d'autres facteurs, sociaux et nutritionnels (**Derraik et al., 2016**).

II.4.3.1.3 Indice de masse corporelle (IMC) pré-conceptionnel

En 1990 l'Institute Of Medicine (IOM) réexamine la nutrition maternelle et publie un rapport confirmant la forte association entre le gain de poids durant la grossesse et la taille des enfants et cible les recommandations de gain de poids en fonction du BMI (body mass index) avant la conception (**IOM, 1990**).

Les lignes directrices de l'IOM sont fondées sur des données observationnelles qui révèlent constamment que les femmes dont le gain de poids se situe dans l'intervalle recommandé ont de meilleurs résultats de grossesse (**Siegariz et al., 2009**).

Ces lignes directrices recommandent des intervalles différents de gain de poids pour chacune des quatre catégories de l'IMC (Tableau3).

Tableau 3 : Prise de poids recommandé au cours de la grossesse en fonction de la corpulence de la mère au moment de la conception (IOM, 2009)

IMC (Kg/m ²)	Poids à prendre (en Kg sur 9 mois)
IMC < 18,5 Poids insuffisant	12,5 - 18
IMC 18,5-24,9 Poids normal	11,5 - 16
IMC 25,0-29,9 Excès de poids	7 - 11,5
IMC ≥ 30 Obésité	5 - 9

IMC : Indice de masse corporelle

Une méta-analyse réalisée en 2010 sur 38 cohortes ne retrouvait pas de différence pour le risque global de prématurité entre les femmes en surpoids ou obèses par rapport aux femmes avec un IMC pré-conceptionnel normal (**McDonald et al., 2010**).

En France, les résultats de l'enquête nationale péri-natale de 2010 étaient similaires ; 9,9 % des femmes incluses avaient un IMC pré-conceptionnel ≥ 30 (obésité). Chez ces femmes, le risque de prématurité globale (OR = 1,2, IC 95 % [0,9-1,5]) et spontanée (OR = 0,7, IC 95 % [0,5-1,1]) n'était pas différent du groupe de référence (IMC 18,5-24,9), alors que le risque de prématurité induite était plus élevé (OR = 1,7, IC 95 % [1,2-2,4]) (**Prunet et al., 2016**).

En ce qui concerne les femmes avec un IMC faible, une méta-analyse regroupant 16 études de cohorte prospectives ou rétrospectives, uniquement dans des pays en voie de développement, a retrouvé une petite augmentation du risque global de prématurité pour les femmes avec un IMC < 18,5. Le type de prématurité, spontanée ou induite, n'était pas distingué (**Rahman et al., 2015**).

Quelques études menées dans des pays développés ont également retrouvé une augmentation du risque de prématurité globale pour les femmes avec un IMC < 18,5. L'interprétation de ces résultats est difficile en raison d'interactions multiples, en particulier avec la parité et l'origine ethnique (**Shaw et al., 2014**).

II.4.3.1.4 Situation socio-économique

La situation socio-économique est une notion complexe et multifactorielle recouvrant plusieurs dimensions, notamment le niveau d'éducation, le niveau de revenus et la situation professionnelle. Les inégalités sociales sont associées à des inégalités de santé, réalisant un gradient de santé pour de nombreux indicateurs, dont la santé périnatale (**HCSP, 2013**).

Dans une méta-analyse réalisée sur les cohortes de 12 pays européens regroupant plus de 75 000 naissances entre 1983 et 2006, les femmes ayant un niveau d'éducation inférieur ou égal au premier cycle de l'enseignement secondaire (d'après la classification ISCED de l'UNESCO) avaient un risque global de prématurité plus élevé d'environ 50 % par rapport aux femmes avec un niveau d'éducation supérieur ou égal à l'enseignement postsecondaire (**Ruiz et al., 2015**).

En France, des travaux ont montré que les risques de prématurité global (OR = 1,7 à 1,9, IC 95 % [1,2—2,7]), spontanée (OR = 1,4, IC 95 % [1,0—2,0]) et induite (OR = 2,1, IC 95 % [1,5—2,9]) étaient plus élevés chez les femmes ayant une scolarité inférieure ou égale au 1^{er} cycle comparées à celles ayant fait des études supérieures (résultats ajustés sur des caractéristiques sociodémographiques : âge maternel, IMC, parité, statut marital, antécédent de prématurité ainsi que sur certains facteurs comportementaux : tabagisme, usage de cannabis, et médicaux : qualité du suivi anténatal) (**Prunet et al., 2016**).

En ce qui concerne les revenus, des associations positives ont été retrouvées entre faibles revenus du ménage et taux de prématurité (**Olson et al., 2010**), ainsi qu'entre l'importance des inégalités de revenus au sein d'une zone géographique et le taux global de prématurité, mais pas de façon constante (**Fujiwara et al., 2013**).

Le taux de prématurité n'est pas différent chez les femmes exerçant une activité professionnelle pendant la grossesse par rapport aux femmes sans emploi (**Saurel-Cubizolles et al., 2004**), voire était plus faible dans une analyse récente de plusieurs cohortes européennes (OR = 0,9, IC 95 % [0,8—0,9]) chez les femmes ayant eu un emploi pendant au moins une partie de la grossesse par rapport aux femmes « sans-emploi » regroupant les femmes au

chômage, les femmes au foyer et les étudiantes, après ajustement sur des caractéristiques sociales dont le niveau d'éducation (Casas *et al.*, 2015).

Les mécanismes liant les facteurs de précarité à la prématurité sont complexes et encore mal connus. Certains facteurs intermédiaires semblent intervenir, par exemple les difficultés d'accès aux soins, une fréquence accrue de tabagisme ou d'usage de drogues, la pénibilité du travail, des facteurs de stress psychologiques et physiques aigus ou chroniques. De plus, les différents systèmes de soins et de protection sociale, les inégalités territoriales pourraient modifier l'impact des facteurs individuels sur les inégalités de santé périnatale (Azria, 2015).

II.4.3.2 Facteurs gynécologiques et obstétricaux

II.4.3.2.1 La parité

La primiparité, et la grande multiparité (5 à 9 naissances), sont associées à une augmentation de la fréquence des complications obstétricales (Institute of Health Economics, 2008).

Le mécanisme biologique par lequel la parité peut influencer l'incidence de la prématurité/le FPN n'est pas clairement compris. L'incidence du placenta prævia, l'avortement, la présentation anormale, et les complications hémorragiques augmentent chez les grandes multipares.

Ces complications peuvent être des facteurs prédisposant à la survenue d'un FPN (Aliyuet *al.*, 2005), mais certaines études ont aussi indiqué qu'il y a un risque plus accru de (RCIU) et de prématurité pour le premier enfant en rapport avec les enfants suivants (Institute of Health Economics, 2008).

II.4.3.2.2 Intervalle inter génésique

Conde-Agudelo et al, ont analysé 67 études portant sur l'intervalle inter génésique, et les conséquences périnatales. Selon la littérature qu'ils ont recensé à ce sujet, Un intervalle inter-grossesse de <6 mois a été associé à un risque accru de prématurité [1,40, 95%(IC) 1,24, 1,58], le FPN (1,61, 95% (IC) 1,39, 1,86), par rapport à des intervalles de 18 à 23 mois.

Un intervalle de 6 à 17 mois et de plus de 59 mois ont été également associés à un risque significativement plus élevé pour les naissances prématurées, et le FPN, Selon les analyses de

méta-régression, pour un intervalle inter-génésique de 1 mois <18 mois, le risque de naissances prématurées a augmenté de 1,90 %, et le risque de naissances FPN a augmenté de 3,25 %.

De même, pour un intervalle inter-génésique de 1 mois >59 mois, le risque de naissances prématurées a augmenté de 0,55 %, le risque de FPN a augmenté de 0,91 % (**Conde et al., 2006**).

L'étude de Norton a montré que le décès de près de 2 millions d'enfants de <5 ans, peut-être évité si les mères dans les pays en voie de développement avaient un intervalle de >24 mois (**Norton, 2005**).

II.4.3.2.3 Antécédent de prématurité et de fausses couches tardives

Les facteurs médicaux ou non médicaux responsables de la prématurité dans une grossesse précédente peuvent influencer les autres grossesses subséquentes, conduisant à une augmentation du risque.

En effet chez les multipares, un antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive multiplie par 2 à 5 le risque d'un nouvel accouchement prématuré. Le risque de récurrence augmente lorsque le nombre d'antécédents augmente (**McManemy et al., 2007**).

En France en 2010, l'existence d'au moins un antécédent d'accouchement prématuré était associé à un fort risque de récurrence d'accouchement prématuré (OR = 6,6, IC 95 % [5,0—8,7]), qu'il s'agisse de prématurité spontanée (OR = 7,6, IC 95 % [5,3—10,8]) ou induite (OR = 5,5, IC 95 % [3,7—8,3]). Toutefois, si un antécédent de prématurité ou de fausse couche tardive est une situation à haut risque pour la grossesse ultérieure, il n'est pas directement la cause de la prématurité, mais plutôt le marqueur d'une situation « pathologique » qui se répète ou de la persistance de facteurs de risque (**Prunet et al., 2016**).

II.4.3.2.4 Grossesses multiples

Les grossesses multiples sont un facteur de risque majeur de prématurité globale, qu'elle soit spontanée ou induite. Selon les résultats de cohortes en population dans 19 pays européens en 2008, le taux global de prématurité est de 8 à 12 fois plus élevé en cas de grossesse multiple par rapport aux grossesses mono fœtales.

Cette augmentation concerne à la fois la prématurité spontanée (5 à 10 fois plus élevée pour les grossesses multiples) et induite (8 à 20 fois plus élevée selon les pays) (**Zeitlin et al., 2013**).

En effet En France en 2010, le taux de prématurité était de 5,5 % parmi les grossesses mono fœtales et de 41,7 % parmi les grossesses gémellaires (**Blondel et al., 2012**).

II.4.3.3 Les facteurs de risques liés aux facteurs médicaux et obstétriques

Il y a de nombreux risques médicaux et obstétriques pour la survenue de la prématurité, et ils peuvent être divisé entre ceux détectables avant la grossesse, comme des maladies maternelles chroniques ou une histoire de mauvaise issue de la grossesse, et celles qui peuvent être observées pendant la grossesse, telles que le placenta prævia ou le diabète gestationnel (**Kercher, 2008**)

II.4.3.3.1 L'Hypertension

L'hypertension est une complication médicale relativement courante pendant la grossesse et la pré-éclampsie est la forme la plus grave d'hypertension induite par la grossesse. La pré-éclampsie touche 7 à 10% des grossesses dans le monde et constitue une cause majeure de mortalité et de morbidité maternelles et prénatales (**Kosanovic et al., 2002**).

L'hypertension est plus souvent associée à la restriction de croissance fœtale, et elle peut être associée à un accouchement prématuré (**Haelterman et al., 1997 ; Livingston et al., 2003 ; Pfab et al., 2006 ; Zetterstrom et al., 2006**). Une pression artérielle maternelle élevée peut aussi causer un accouchement prématuré (souvent précipitée par le décollement prématuré du placenta), nécessitant une intervention médicale pour l'accouchement et ainsi éviter des problèmes plus graves.

II.4.3.3.2 Le Diabète

La grossesse chez la diabétique est à haut risque. Le diabète peut être antérieur à la grossesse ou découvert pour la première fois au cours de celle-ci. La prématurité est pour tous les auteurs, fréquente chez la diabétique, le taux varie de 11 à 20% (**Rachdi et al., 1993**).

Ainsi selon une étude menée sur 432 femmes enceintes dépistées selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) portant sur le diabète gestationnel dans la commune de Constantine. Une ou plusieurs menaces d'accouchement prématuré ont été observées chez 44 parturientes durant leur grossesse, ce qui équivalait à une fréquence de 10,2 % de la population gestante. Les épisodes de menace d'accouchement prématuré étaient plus fréquemment observés chez les diabétiques que chez les non diabétiques (25,9 % versus 8,9 %, respectivement) (OR 3,57 [IC 95 % : 1,42-9,05 ; p = 0,01]) (**Bensalem et al., 2014**).

II.4.3.3.3 Les infections génitales

Une multitude d'infections sont associées aux naissances prématurées et d'enfants ayant subi un retard de croissance intra-utérin. Les infections des voies urinaires et les infections urogénitales au mycoplasma sont les plus courantes.

Le rôle de certains agents d'infection dans la naissance d'un enfant prématuré ou de faible poids a été établi. Pour les autres, l'association est encore peu claire. La plupart de ces infections peuvent être prévenues ou traitées afin de réduire le risque de la prématurité. (**Low et Galbraith., 1974**).

II.4.3.3.4 Les infections parodontales

Le terme de maladie parodontale englobe toutes les situations pathologiques atteignant le parodonte (tissus de soutien et de maintien de la dent).

Une maladie parodontale chez la future mère est considérée comme un facteur de risque de naissance prématurée d'un enfant en insuffisance de poids (< 2500 g), (**Xiong et al., 2006**).

Ce lien a pu être démontré dans des revues systématiques de la littérature (**Chambrone et al .,2011**).Cependant, ces études présentent un degré élevé d'hétérogénéité. Il existe deux explications possibles, d'une part, il a été démontré que les médiateurs d'inflammation de l'hôte tels que la prostaglandine (PGE2) et l'interleukine (IL-6 et IL-8), dont les taux augmentent systématiquement en cas de parodontite, peuvent déclencher les contractions de façon prématurée, leur rôle dans la naissance ayant été démontré (**Dortbudaket al., 2005**).

D'autre part, on suppose que les *germes parodontaux* peuvent s'introduire comme agent pathogène dans l'environnement fœtal par bactériémie et provoquer une vaginose ou une chorioamnionite (Figure 4).

Suite à cette découverte, les études se sont succédé et l'ensemble des auteurs semble s'accorder sur le fait qu'il y ait un lien plus ou moins important entre la maladie parodontale et l'accouchement prématuré (**Bina et Carton., 2005**).

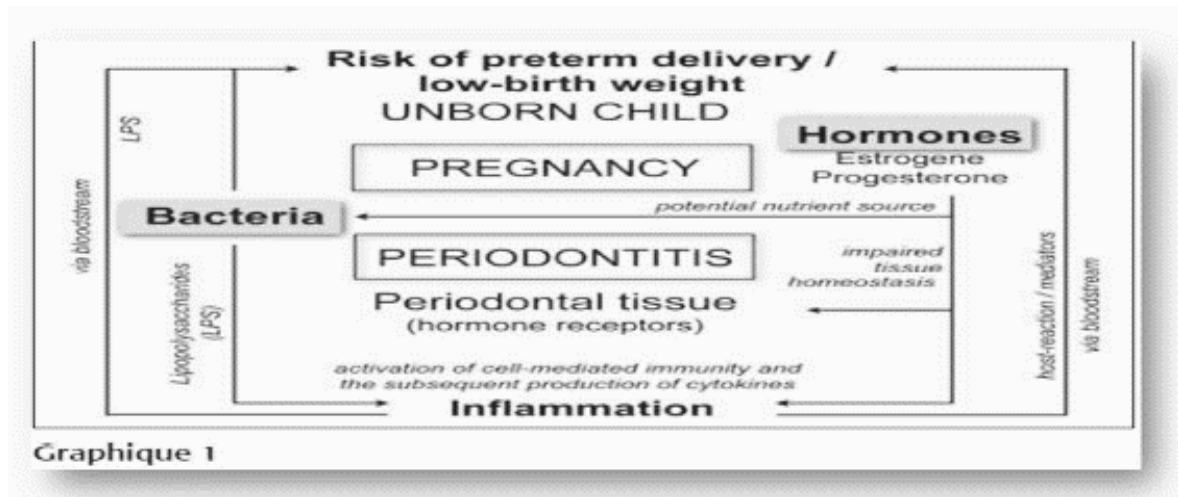


Figure 4 : Mécanisme de parodontite à la grossesse et la naissance

(Han et al., 2000).

II.4.3.4 Facteurs environnementaux

II.4.3.4.1 Le stress

Au-delà des causes physiologiques ou biologiques de la prématurité, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et le stress en fait partie.

Bien plus que sur la vie intra-utérine du fœtus, l'intérêt des chercheurs s'est surtout centré sur les effets du stress sur les données périnatales, notamment la durée de la grossesse, la taille et le poids de naissance, ainsi que d'autres mesures obstétricales.

Il apparaît très utile pour la prévention en santé publique d'étudier les effets du stress sur la prématurité et le faible poids de naissance (< 2500 g).

Durant ces 40 dernières années, de très nombreuses études mettent en évidence que les femmes ayant vécu un stress important durant leur grossesse tendent à accoucher plus tôt et à avoir des enfants présentant un plus faible poids de naissance. On distingue les études prospectives plus récentes des études rétrospectives qui mettaient déjà en évidence des liens entre le stress prénatal, la prématurité et le faible poids de naissance (Thomas et al., 2012).

Ainsi, dans une recherche s'intéressant au vécu des mères avant leur grossesse, Gunter fut le premier à rapporter plus d'événements stressants majeurs (décès, abandon, maladie grave) dans la vie des mères ayant accouché prématurément. Considérant les événements de vie

survenus pendant la grossesse et durant une période de deux ans et demi la précédant (**Gunter, 1963**).

Schwartz retrouve cette même association (**Schwartz, 1977**). À leur tour, Newton et al, ont montré un lien entre le stress prénatal et le degré de prématurité. Le nombre d'événements de vie stressants était plus important chez les femmes pour lesquelles l'accouchement s'était produit avant la 33e semaine de grossesse, comparées à celles ayant accouché entre la 33e et la 36e semaine. Enfin, ces dernières avaient un nombre d'événements de vie stressants plus important que le groupe témoin, dont les bébés étaient nés à terme (**Newton et al., 1979**).

II.4.3.4.2 Expositions professionnelles

Une proportion importante de femmes travaille pendant la grossesse, ce qui peut être vecteur d'expositions ou de comportements à risque pour le déroulement de la grossesse. Récemment, 13 cohortes européennes ont mis leurs données en commun pour tenter d'identifier des métiers susceptibles d'être plus à risque d'accoucher prématurément (**Casas et al., 2015**).

Sur les 220 000 femmes incluses dans ces cohortes, environ 80 % ont déclaré avoir travaillé pendant la grossesse, principalement dans les secteurs de la santé, de l'industrie, du commerce ou du ménage à domicile. Bien que les femmes qui ont travaillé pendant la grossesse eussent un risque d'accouchement prématuré plus faible que les femmes inactives, le fait de travailler dans l'industrie alimentaire ou dans la construction semblait impacter négativement la durée de gestation.

D'autres études ponctuelles ont suggéré un excès de risque de prématurité chez les sages-femmes en Suède (**Bodin et al., 1999**) ou les travailleuses du textile en Chine (**Xu et al., 1994**).

Une méta-analyse a récemment étudié le lien entre l'activité professionnelle et le risque de prématurité, en se fondant sur 57 travaux publiés entre 1966 et 2011. Les auteurs retrouvaient notamment un excès de risque de prématurité en cas de temps travaillé supérieur à 40 heures hebdomadaires, de station debout supérieure à quatre heures par jour ou de travail posté (**Chadeau-Hyam et al., 2013**).

II.4.3.4.3 Tabagisme

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque parmi les mieux connus dans la pathogenèse du faible poids à la naissance et de la prématurité. Les impacts du tabagisme sur la grossesse sont multiples. On observe notamment une augmentation des avortements spontanés au cours du premier trimestre, des naissances de petit poids, des décollements placentaires et des naissances prématurées (**Difranza et Lew., 1995**).

On estime que les bébés nés de mères faisant usage du tabac pèsent en moyenne 200 à 250 grammes en moins que ceux nés de mères non fumeuses (**Haute autorité de Santé ,2005**).

De plus, le tabagisme serait lié à la prématurité par son association avec l'anomalie de placentation qu'est le placenta prævia. Sa prévalence serait deux fois plus élevée chez les fumeuses que parmi la population obstétricale générale (**Handler et al., 1994**).

Il existe également un risque de décollement placentaire 1,9 fois plus élevé chez les mères fumeuses comparativement aux non fumeuses, ce qui augmente aussi le risque de petit poids à la naissance et de prématurité (**Castles et al., 1999**).

Différentes pistes d'explications sont proposées pour démontrer comment le tabagisme nuit au fœtus :

- Le monoxyde de carbone se lie à l'hémoglobine, réduisant la capacité du sang à transporter de l'oxygène. Il y a alors une diminution de la concentration d'oxygène dans les tissus fœtaux (hypoxie intra-utérine).
- La nicotine provoque une vasoconstriction des vaisseaux sanguins de l'utérus et du placenta, réduisant la circulation du sang vers le placenta et diminuant la quantité d'oxygène et d'éléments nutritifs qui se rend au fœtus (vasoconstriction artérielle).
- L'exposition à la nicotine et au monoxyde de carbone peut interférer avec le développement du système nerveux chez le fœtus, entraînant une réduction du nombre de cellules et la présence de lésions cellulaires (**Gressens et al., 2003**).

II.4.3.4.4 Tabagisme passif

La fumée de tabac est un mélange de milliers de substances sous forme gazeuse et particulaire (avec un diamètre typiquement dans la gamme allant de 0,1 à 1 micron).

L'estimation des expositions est délicate : les questionnaires ont une certaine efficacité pour identifier qualitativement les situations d'exposition les plus élevées ; les dosages urinaires sont limités par la courte demi-vie de la cotinine, métabolite de la nicotine, chez la femme enceinte, où elle est de l'ordre de 9 heures, contre 19 heures chez l'homme adulte (**ST Helen et al., 2012**).

Dans l'ensemble, le niveau de preuve concernant l'impact du tabagisme passif sur le déroulement et l'issue de la grossesse peut être considéré comme suffisant concernant l'impact sur la croissance fœtale, et limité à suffisant pour la durée de gestation et la survenue de certaines malformations congénitales.

Le tabagisme passif est associé à une diminution du poids de naissance ajusté sur la durée de gestation. Pour la durée de gestation, plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque de naissance avant terme en association avec l'exposition au tabagisme passif quantifié par un bio marqueur d'exposition (**Kharrazi et al, 2004**).

II.4.3.4.5 Les pesticides

En 2013, la revue de la littérature publiée par Ferguson et al, rapporte un nombre important d'études ayant porté sur les pesticides, et plus particulièrement les pesticides organochlorés.

Il s'agit de pesticides anciens, généralement interdits à cause de leur persistance dans l'environnement et/ou de leur impact présumé sur la santé (**Ferguson et al., 2013**).

Le dichlorodiphényldichloroéthane(DDT) ainsi que deux de ses métabolites, le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et le dichlorodiphényldichloroéthane (DDD), font partie des composés qui ont été les plus étudiés.

Les travaux publiés avant 2000 (quand les sujets avaient des niveaux d'exposition plus importants) tendaient à rapporter un excès de risque de prématurité dans les populations les plus exposées, à l'inverse des études les plus récentes. Quatre études ont également traité de l'hexachlorobenzène (HCB). Les deux études retrouvant une association avec la prématurité

ou la durée de gestation étaient aussi celles qui rapportaient les concentrations sanguines les plus élevées chez les femmes (**Torres-Arreola et al., 2003**).

Concernant l'hexachlorocyclohexane (HCH ; l'isomère γ étant le principal constituant du lindane), les travaux disponibles tendaient à montrer une association avec le risque de prématurité (**Fenster et al., 2006**).

En plus de ces travaux, une étude indienne confirmait le lien entre prématurité et α -HCH, γ -HCH, DDT et DDE et mettait en évidence une possible interaction gène-environnement, avec deux séries de gènes impliqués dans la détoxification (CYP1A1 ; GSTM1/GSTT1) (**Mustafa et al., 2013**).

Ferguson et al, ont également identifié quelques études portant sur d'autres classes de pesticides utilisées de manière plus récente. Deux études ayant porté sur les organophosphorés ne rapportaient aucun excès de risque de prématurité (**Ferguson et al., 2013**).

II.4.3.4.6 Métaux lourds

Les métaux lourds se définissent comme tout élément chimique métallique ayant une haute densité et est toxique à faible concentration. Les métaux lourds comprennent l'arsenic, le plomb, le cadmium, le cuivre et le mercure, ont des effets néfastes sur le système reproducteur et sont particulièrement toxique pour le fœtus (**Goeringa et Barber., 2012**).

Le fœtus est particulièrement vulnérable étant donné que plusieurs substances peuvent passer la barrière placentaire. Avant 1961 et l'épisode de la thalidomide, suivi par les cas d'intoxications au mercure en Irak et au Japon (**Cox et al. 1989; Cox et al., 1995; Harada 1976**) on croyait que le placenta était un filtre parfait, mais on sait maintenant que ce n'est pas le cas (**Almond et al., 2011**). L'exposition fœtale à ces substances est particulièrement intéressante à étudier, car elle peut présenter des répercussions à long terme.

Dans cette optique de nombreuses études ont montré qu'une exposition prénatale ou postnatale au Hg et au Pb était associée avec des dysfonctionnements neurologiques chez les enfants (**Jusko et al., 2008**).

Outre la neurotoxicité, les résultats d'études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que des métaux tels que le Cd, le Hg et le Pb jouent un rôle dans les maladies cardio-métaboliques (**He et al., 2013**).

Dans l'ensemble, le niveau de preuve concernant l'impact des métaux est considéré comme suffisant pour le plomb en lien avec la mortalité intra-utérine et les complications de la grossesse (et pour le mercure en lien avec la paralysie cérébrale de l'enfant).

Il est limité en ce qui concerne l'impact du plomb sur la croissance fœtale, la durée de gestation et le sex-ratio, l'impact du mercure inorganique (exposition paternelle) ou de l'arsenic sur les fausses couches, et l'impact du cadmium sur la croissance fœtale. Il est inadéquat pour les autres associations testées avec les métaux (**Marion et al., 2012**).

a. Le Plomb

Parmi les métaux, le plomb est celui qui a été le plus étudié en relation avec la prématurité, les résultats d'études récentes sont généralement en accord avec l'hypothèse que l'exposition maternelle au plomb pendant la grossesse est inversement liée au poids du nouveau-né, sa taille et la durée de gestation, une imprégnation paternelle supérieure à 25 µg/dl pendant plusieurs années semble accroître le risque de naissance prématurée ou avec un petit poids (**Bellinger, 2005**).

Ferguson et al, ont identifié sept études et une revue de la littérature ayant porté sur la question. Les résultats allaient globalement dans le sens d'un excès de risque de prématurité chez les femmes les plus exposées au plomb, mais les auteurs concluaient que ces associations n'étaient observées que dans les populations avec des niveaux d'exposition les plus forts (> 10 µg/dl) et non pour celles ayant des niveaux plus bas « compatibles avec les expositions environnementales actuelles » (**Ferguson et al., 2013**).

Cependant, deux études plus récentes et conduites sur des populations de taille respectable retrouvaient une augmentation du risque d'accoucher prématurément pour des niveaux d'exposition inférieurs à ce seuil de 10 µg/dl.

Dans l'étude de Taylor et al. (n = 4 285), les femmes ayant des taux de plombémie supérieurs à 5 µg/dl pendant la grossesse avaient deux fois plus de risque d'accoucher prématurément (ORajusté : 2,00 ; IC 95 % : 1,35–3,00), (**Taylor et al., 2015**).

Dans l'étude de Perkins et al. (1000 patientes), les auteurs retrouvaient également un risque de prématurité augmenté chez les femmes les plus exposées au plomb, mais de manière non statistiquement significative (quatrième vs premier quartile : OR ajusté : 1,85 ; IC 95 % : 0,79–4,34).

Après stratification sur le sexe, une association statistiquement significative semblait se dégager, avec un effet dose réponse, mais uniquement chez les garçons. Le niveau d'exposition au plomb dans cette population était de 1,2 µg/dl en moyenne (**Perkins et al., 2014**).

Les études concernant le risque de tératogénicité sont encore plus limitées. Une étude rétrospective de taille importante a rapporté un risque d'anomalies morphologiques mineures (**Needleman et al., 1984**).

Une étude prospective a aussi observé un lien possible entre le niveau de plombémie légèrement élevée des femmes enceintes et un retard de croissance physique dans les premières années de la vie (**Shukla et al., 1991**) mais ceci n'a pas été observé dans une autre étude similaire (**Greene et Ernhart., 1991**).

Des effets sur la reproduction des hommes ont aussi été observés. Une atteinte de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes a été décrite dès 40 µg/dl et d'autres troubles fonctionnels sont possibles à des niveaux d'exposition supérieurs. D'autres études ont montré qu'une exposition à long terme au plomb de plusieurs années avec des plombémies supérieures à 400µg/l provoque une réduction de la production des spermatozoïdes et un risque d'hypofertilité (**Alexander et al., 1996**).

b. Le Cadmium

Les premières études rapportant un impact de l'exposition maternelle au cadmium pendant la grossesse sur la croissance fœtale n'ont pas pris en compte le tabagisme maternel, qui est une source de cadmium.

Une étude française a ainsi observé un taux de cadmium dosé dans le sang maternel enfin de deuxième trimestre de grossesse supérieur de plus de 50% en moyenne chez les femmes fumeuses comparées aux non fumeuses, une diminution du poids de naissance était observée en association avec les niveaux de cadmium dans l'échantillon de 245 femmes fumant durant la grossesse (**Savitz et Sonnenfeld., 1994**).

Ces résultats n'étaient pas ajustés sur le nombre de cigarettes fumées et sont donc difficiles à interpréter.

Cette étude, et d'autres études chez des femmes non fumeuses, n'ont pas montré de tendance claire entre exposition maternelle au cadmium pendant la grossesse et indicateurs de

croissance fœtale (poids ou taille à la naissance) (**SavitzD.A et Sonnenfeld A.F, 1994**), ou durée de gestation (**Wigle et al., 2008**).

Des modifications des spermatozytes ont été signalées chez des travailleurs exposés professionnellement à de fortes concentrations de fumées d'oxyde de cadmium (**Haguenoer et Furon., 1982**).

Une étude Française portant sur des femmes exposées au cadmium au cours de leur grossesse a mis en évidence une réduction du poids des enfants à la naissance, des signes de rachitisme et un retard du développement dentaire (**INRS, 1997**).

Le JECFA (Joint Expert Comitee for Food Additives) comité mixte FAO/OMS, a recommandé chez l'homme une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 7 µg de cadmium par kilogramme de poids corporel par semaine.

Par définition la DHT est la quantité d'une substance donnée pouvant être consommée par semaine tout au long d'une vie humaine sans avoir d'effets observables sur la santé des consommateurs. Il est à noter que, outre la boisson et la nourriture, le tabagisme est une source importante de cadmium observée dans toutes les études épidémiologiques (**FOA/WHO, 2005**)

De la même façon que pour le mercure, le règlement de la communauté européenne (CE) n° 466/2001 fixe les quantités maximales de cadmium dans les denrées alimentaires à 1mg.kg-1 poids humide.

c. Le Mercure

La toxicité du mercure est établie depuis l'Antiquité. Le mercure est un métal très réactif dans le milieu où il se trouve (température, composition chimique...). Sa légère liposolubilité lui permet de traverser facilement la barrière placentaire (**Pallawicova et al., 2007**).

Xue et al. rapportaient un risque de prématurité augmenté, mais non statistiquement significatif, chez les femmes ayant des niveaux capillaires supérieurs au 90e percentile ($\geq 0,55$ µg/g) : OR ajusté : 1,6 ; IC 95 % : 0,7–2,9 [33] (**Xue et al., 2007**).

L'étude était fondée sur une population de 1 024 femmes, dont 101 avaient accouché prématurément. Lorsque les auteurs restreignaient leur population d'étude aux enfants les plus prématurés (> 35 SA ; n = 44), l'association devenait statistiquement significative (OR ajusté : 3,0 ; IC 95 % : 1,3–6,7) (**Xue et al., 2007**).

Une autre équipe s'est également penchée sur la question, mais ne retrouvait pas d'association significative entre le taux de mercure dans les urines ou le sang du cordon et le risque de prématurité. Toutefois, l'étude était conduite sur un plus petit échantillon (191 femmes), et un manque de puissance ne peut être exclu (**Bashore et al., 2014**).

II.5 Devenir des enfants prématurés

Le retentissement de la prématurité sur la santé publique est majeur. Une évaluation au niveau mondial soutenue par l'OMS a estimé qu'en 2013, 965 000 décès néonataux (décès au cours des 28 premiers jours de vie) étaient liés à la prématurité. Ils représentaient alors 15,4 % de la mortalité totale des enfants de moins de 5 ans, ce qui en faisait la 1^{re} cause de mortalité dans cette catégorie d'âge. Les décès liés à la prématurité concernaient aussi bien les pays en voie de développement (10 à 20 % des décès avant l'âge de 5 ans) que les pays développés (23 %) (**Liu et al., 2015**).

Deux éléments clés conditionnent le devenir du prématuré : la génétique et les facteurs environnementaux. Ces derniers sont d'une part liés aux conditions de la période périnatale et néonatale et d'autre part à l'environnement socio-économique et particulièrement parental. Actuellement, devant toute naissance prématurée, plusieurs réflexions surgissent quant à la viabilité de ces nouveau-nés, leur morbidité, leurs séquelles neurocomportementales et leur intégration scolaire et sociale (**BDMS, 2005**).

La mortalité et morbidité rapportées dans la littérature occidentale dépendent essentiellement du poids de naissance et moins de l'âge gestationnel. On estime qu'en dessous de 1500 g la survie sans séquelles est de 50 %, la mortalité de 30 % et les séquelles de 20 %. En dessous de 1000g, les taux tournent autour de 35 %, 40 à 50 % et 10 à 15 % respectivement (**Ramsay et al., 1999**).

Les principales causes de décès sont les lésions du système nerveux central, les lésions pulmonaires et les infections.

Les lésions hypoxo-ischémiques sont une cause majeure de séquelles neurocomportementales. Elles sont en majorité relevées par l'imagerie cérébrale (échographie et/ou IRM). Un faible pourcentage de lésions de petite taille échappe à l'imagerie et entraîne ultérieurement des tableaux mineurs d'infirmité motrice cérébrale ou de troubles fins de la motricité et du comportement. La corrélation entre le devenir psychomoteur et le périmètre

crânien (PC) est bien établie. Un PC inférieur à 3-DS est de pronostic péjoratif (**Aly et al., 2004**).

Quant aux séquelles neurosensorielles, la plus grave reste la rétinopathie du prématuré, il suffit de faire une petite recherche sur internet pour voir le nombre gigantesque d'études faites à ce niveau. La myopie et le strabisme sont aussi fréquemment rencontrés chez l'ancien prématuré. Les troubles de l'audition et en particulier la baisse de l'acuité auditive sont à rechercher dans les situations suivantes : encéphalopathie hypoxie-ischémique et bilirubinique, administration d'antibiotiques (aminosides) et de furosémide (surdité de perception), ventilation artificielle prolongée (surdité de transmission).

Les enfants ayant eu dans leurs antécédents une pathologie respiratoire gravissime sont plus exposés durant leur enfance aux infections pulmonaires et à l'hyper réactivité bronchique (**Voyer et al., 1998**).

L'évolution staturo-pondérale des prématurés est marquée par un rattrapage de la taille et du poids entre l'âge de 2 à 3 ans (**Barkat et al., 2004**).

Durant leur première année de vie, surviennent chez les prématurés des hernies inguinales ou ovariennes. Il n'est pas exclu également de retrouver chez ces enfants une pathologie relationnelle impliquant les parents et relevant de facteurs psychologiques (**Tropy et al., 2008**).



Partie pratique



I. Matériel et méthodes

I. Matériel et méthodes

La présente thèse tentera de répondre à certaines des questions qui demeurent en suspens dans le domaine de l'exposition prénatale aux différents facteurs (gestationnels, socioéconomiques et environnementaux) et de ses effets sur l'issue de la grossesse.

Dans cette optique l'objectif de cette thèse se résume dans la détermination des différents facteurs de risques impliqués dans la naissance d'un enfant prématuré d'une part, d'autre part, rechercher une éventuelle association entre l'exposition maternelle aux métaux lourds (Pb, Cd, Hg) durant la grossesse et la survenue de la prématurité.

Notre travail a été réalisé en deux parties. Une partie théorique basée sur une enquête épidémiologique réalisée entre l'unité de grossesse à haut risque de la maternité de Sidi Bel Abbès et l'établissement hospitalier universitaire d'Oran.

La seconde partie, expérimentale, consacrée au dosage des métaux lourds (Pb, Cd, Hg), réalisée en collaboration entre le bloc d'accouchement et le service de suite de couche de la maternité de Sidi Bel Abbès.

I.1 Première étude : l'enquête épidémiologique

I.1.1 Cadre et population de l'étude

Notre enquête épidémiologique réalisée en collaboration entre l'unité de grossesse à haut risque de la maternité de Sidi Bel Abbès et l'établissement hospitalier universitaire d'Oran.

L'étude a pour cible les femmes enceintes venues accoucher dans la maternité et leurs nouveau-nés.

I.1.2 Type et unité d'analyse

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective réalisée entre Janvier et Mai 2015 portant sur 1640 nouveau-nés. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des naissances, des mères, venues pour accoucher à la maternité.

I.1.3 Critères d'inclusion

Étaient inclus dans notre étude les dossiers de tous les nouveau-nés. Les nouveau-nés inclus étaient regroupés en deux catégories répondant aux critères suivants :

- a- Nouveau-né avec un âge gestationnel ≥ 37 semaines d'aménorrhée
- b- Nouveau-né avec un âge gestationnel < 37 semaines d'aménorrhée

I.1.4 Critères d'exclusion

Sont exclues de l'étude, les femmes ayant des dossiers incomplets par rapport aux données recherchées, ainsi que les naissances dont l'âge gestationnel était inférieur à 28 semaines d'aménorrhée.

I.1.5 Mode et la taille d'échantillonnage

C'est une étude exhaustive des femmes qui ont répondu aux critères d'inclusion pendant la période d'étude. Au total, nous avons inclus 1640 femmes et leurs nouveau-nés (800 femmes à Oran et 840 à Sidi Bel Abbès).

I.1.6 Mode de collecte des données

Les données de chaque femme et son nouveau-né ont été collectées à l'aide d'un questionnaire élaboré durant l'étude, comportant les caractéristiques anthropométriques, gestationnelles, socioéconomiques maternelles, ainsi que les caractéristiques des nouveaux-nés (**Annexe A**).

I.1.7 Analyse statistique

Le traitement et l'analyse des données statistiques ont été effectués grâce aux logiciels (*Statview 1997*). La valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Les tests statistiques utilisés sont les statistiques descriptives en calculant les moyennes et les pourcentages ainsi que les statistiques analytiques avec les tests de : **Student, ANOVA et Khi2**. Les résultats sont donnés sous forme de tableaux et de diagrammes.

I.2 Deuxième étude : Dosage des métaux lourds

I.2.1 Population d'étude

Pour cette seconde partie, une étude prospective et analytique a été réalisée en collaboration entre le bloc d'accouchement et le service de suite de couche de la maternité de Sidi Bel Abbès.

Cette étude a pour cible exclusive les femmes en travail prématuré admises au niveau de ce service.

Le dosage des ETM a concerné 70 naissances prématurées enregistrées durant la période Décembre 2016-Octobre 2017.

Les données concernant les mères et leurs nouveau-nées étaient recueillies par interrogatoire, complété à partir des dossiers médicaux des naissances, et les carnets de suivi prénatals (**Annexe A**).

Après consentement des patientes, 5 ml de sang de cordon ombilical ont été recueillis immédiatement après l'accouchement sur des tubes EDTA garantis sans traces de métaux lourds. (BD Vacutainer K3EDTA 7.2mg pour le Cadmium et le Mercure et K2EDTA 10.8mg pour le Plomb).

30 échantillons sont prélevés pour le dosage du Pb et du Cd respectivement, et 10 échantillons pour le dosage du Hg

Les prélèvements de sang de cordon sont réfrigérés à 4°C, jusqu'à leurs livraisons au laboratoire CERBA France, munis d'une fiche de prélèvement (**Annexe B**) pour la détection des ETM.

I.2.2 Critères d'inclusion

Étaient inclus dans cette étude les femmes en travail prématuré dont l'âge gestationnel compris entre 28 et 36 semaines d'aménorrhée, venues pour accoucher à la maternité

I.2.3 Critères d'exclusion

Sont exclues de l'étude ;

- les femmes ayant des dossiers incomplets par rapport aux données recherchées
- les femmes n'acceptant pas participer à l'étude
- les naissances dont l'âge gestationnel était inférieur à 28 semaines d'aménorrhée

I.2.4 Méthodes et techniques analytiques utilisées

Différentes techniques analytiques sont utilisées pour la quantification des ETM sur des supports biologiques tels que le sang de cordon.

Dans notre étude nous avons utilisés la technique de Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif, ou ICP-MS à l'aide du ICP/MS Agilent 7700 CE et 7500 CE pour la quantification du Plomb et du Cadmium

Pour le dosage du Mercure on a utilisé la technique de Spectrométrie d'Absorption Atomique ou SAA à l'aide du AAS, FIMS 400 Perkin Elmer.

1.2.4.1 Principe de la Spectrophotométrie d'absorption Atomique (SAA)

La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) est la technique la plus utilisée actuellement. Elle est très bien adaptée à toutes les matrices environnementales et biologiques à savoir l'eau, les sédiments, les aliments, le sang et les urines.

C'est une technique de spectroscopie atomique servant à déterminer la concentration des éléments métalliques (métaux alcalins, alcalino-terreux, métaux de transition) ainsi que les métalloïdes dans un échantillon. Ceux-ci sont atomisés à l'aide d'une flamme alimentée d'un mélange de gaz ou d'un four électromagnétique. La sensibilité de ce dernier est plus importante que la flamme et permet de quantifier les éléments recherchés de l'ordre du ppb.

En 2010, elle a pu servir à mesurer la concentration de plus de 60 métaux différents en solution. Elle fait partie des méthodes classiques d'analyse en chimie analytique.

Basée sur des méthodes optiques, elle conduit aussi bien à des résultats qualitatifs qu'à des données quantitatives. L'absorption est utilisée généralement pour faire un dosage, l'élément est connu, on détermine une concentration.

L'analyse se base sur l'absorption de photons par des atomes à l'état fondamental, et on utilise à cet effet en général des solutions (Mariet, 2011).

1.2.4.1.1 Domaines d'application

La spectrophotométrie d'absorption atomique est essentiellement une méthode d'analyse quantitative qui permet de doser une soixantaine d'éléments chimiques à l'état de traces (en très faibles quantité : quelques ppm) contenus dans une solution. Elle est en outre la technique la plus utilisée actuellement, elle s'adapte bien à toutes les matrices biologiques et environnementales.

La SAA couvre un vaste éventail d'applications : l'analyse des eaux, des tissus végétaux et animaux, des aliments et boissons, des sols, engrais et sédiments, des liquides biologiques.

I.2.4.1.2 Avantages et limites

Cette méthode présente de nombreux avantages :

- Elle est très sélective, il n'y a pas d'interférences spectrales ou alors elles sont connues.
- La technique est simple si on prépare les solutions initiales.
- Elle est très documentée : tous les pièges sont connus et répertoriés dans le COOK BOOK livré avec l'appareil.
- Elle est peu chère.

Cependant, on peut noter un certain nombre de limites :

- Pour des raisons technologiques et non de principes, certains éléments, comme les gaz rares, les halogènes etc., ne peuvent être analysés par spectrométrie, leur énergie d'absorption n'étant pas comprise entre 180 et 1000 nm.
- Les concentrations doivent être à l'échelle de traces afin de rester dans le domaine de linéarité de la loi de Beer-Lambert, car sa dynamique est limitée.
- L'existence d'interférences chimiques sévères complique parfois l'analyse (exemple : calcium/phosphore).

L'aspect non qualitatif de la technique impose la connaissance des éléments à doser afin de choisir la source adaptée (**Mariet, 2011**).

I.2.4.2 Principe de la Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif (ICP-MS)

La spectrométrie de masse est une technique instrumentale d'analyse reposant sur la séparation, l'identification et la quantification des éléments constitutifs d'un échantillon en fonction de leur masse.

Elle est basée sur le couplage d'une torche à plasma générant des ions et d'un spectromètre de masse quadripolaire. L'analyse des échantillons par ICP-MS peut être divisée en quatre étapes introduction-nébulisation, ionisation, séparation en masse, détection(Figure5), (**Mariet, 2011**).

○ Le système d'introduction

L'échantillon (Sang total ou Sérum) est mis en solution. Un passeur automatique d'échantillons couplé à une pompe péristaltique introduit la solution dans une chambre de vaporisation où le nébuliseur la transforme en un aérosol liquide composé de micro-gouttelettes de quelques μm à l'aide d'argon gazeux.

○ La torche à plasma

L'aérosol ainsi formé est envoyé dans une torche à plasma d'argon ($15 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$) à très haute température (entre 6 000 et 10 000 °C), suffisante pour vaporiser, dissocier, atomiser et ioniser complètement la plupart des éléments.

○ L'interface et le système de focalisation

Une partie de ce plasma (10%) est échantillonnée par un premier orifice de 1 mm de diamètre environ au sommet d'un cône en nickel ou en platine (« le sampler »), puis se détend sous l'effet du vide modéré (1—2 mbar) qui règne dans une chambre de pompage différentiel (qui permet de passer de la pression atmosphérique au vide secondaire du spectromètre de masse) et passe ensuite dans un deuxième orifice (« le skimmer »).

Un système de vide différentiel accélère les ions du plasma vers un ensemble de lentilles électrostatiques qui extrait les ions chargés positivement et les transporte vers un filtre de masse quadripolaire. Cet ensemble de lentilles est aussi appelé lentille ionique.

○ Le quadripôle, séparateur de masse

Ce filtre de masse transmet seulement les ions présentant un rapport masse sur charge particulier, déterminé en fonction de la fréquence appliquée au quadripôle. Le principe du spectromètre est basé sur la séparation des éléments en fonction de leur charge et de leur masse.

Les quatre barres cylindriques qui composent le spectromètre sont séparées en deux paires opposées et soumises à un courant continu (DC) et alternatif (RF). Les deux paires ont des tensions continues opposées et des tensions alternatives de même amplitude et de signe opposé. Dans le plan formé par la paire positive les ions légers sont trop déviés et heurtent les barres.

L'ion à analyser et ceux ayant une masse supérieure restent entre les deux barres. Dans ce plan le quadripôle joue le rôle de filtre passe-haut. Dans le plan de la paire négative, ce sont les ions lourds qui sont déviés, ce qui équivaut à un filtre passe-bas. En combinant ces deux filtres, seuls les ions ayant le rapport m/z (masse/charge) désiré seront transmis au détecteur.

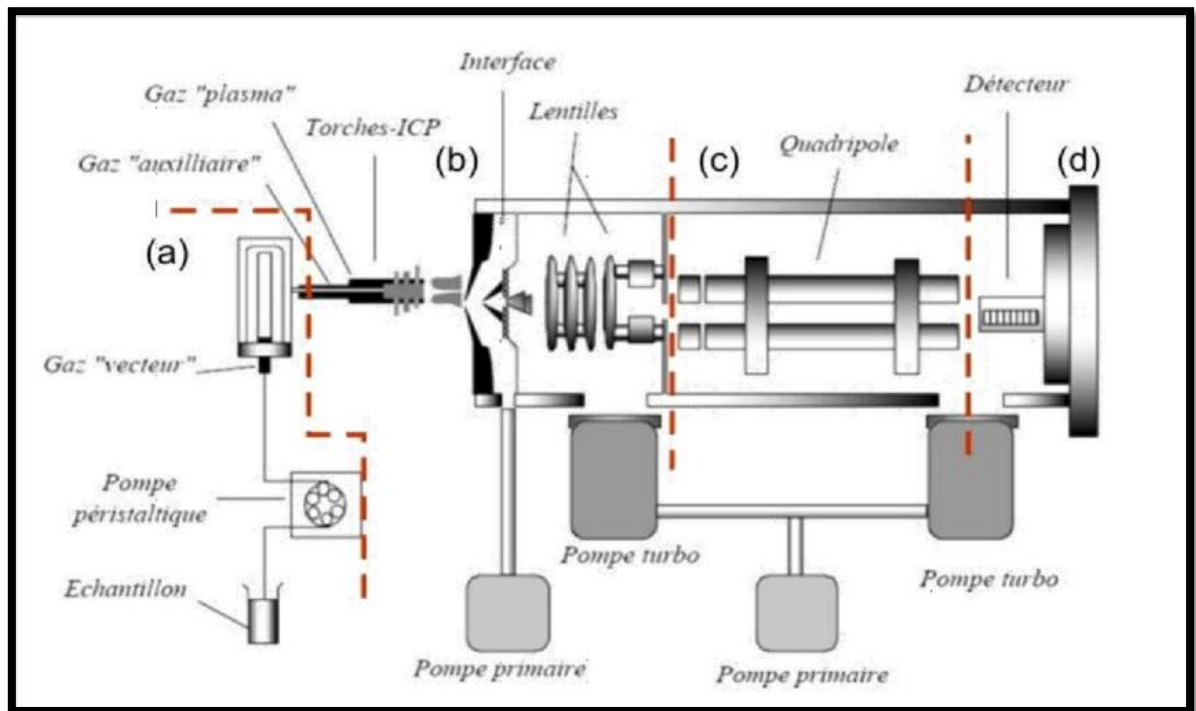


Figure 5 : Schéma de principe de la Technique ICP-MS (Campredon, 2013)

○ Le détecteur

La partie détection s'effectue grâce à un multiplicateur d'électrons à dynodes discrètes. Pour la détection des ions positifs, une série de dynodes est soumise à une tension négative de quelques milliers de volts. L'extrémité de la série de dynodes est reliée à la terre.

A la sortie du quadripôle, un ion positif, attiré par la tension négative, heurte la surface semi-conductrice de la première dynode. Cet ion positif provoque l'émission d'un ou de plusieurs électrons secondaires qui heurtent à nouveau la paroi de la deuxième dynode : un effet « boule de neige » se produit. A l'extrémité de la série de dynodes, pour un ion qui heurte le détecteur, environ 100 électrons atteignent un collecteur équipé d'un préamplificateur.

Le signal se traduit en nombre d'impulsions (nombre de coups), une interface informatique assure le transfert des données afin qu'elles soient traitées. Pour un isotope donné, le nombre d'ions mesuré permet de calculer directement la concentration de l'élément analysé grâce à un logiciel de traitement quantitatif et qualitatif de l'enregistrement. Les nombres de coups sont convertis en concentrations grâce à l'utilisation de deux types de calibrations : externe (solutions étalon) et interne (spikes). Pour les matrices complexes telles que les roches, un traitement supplémentaire des données est nécessaire (Campredon, 2013).

I.2.4.2.1 Domaines d'application

L'ICP-MS subissait déjà un important essor dans des domaines tels que la géologie, la chimie, l'environnement (écotoxicologue)...etc. Mais suite aux récents développements de logiciels de plus en plus performants, ainsi que sur les conditions d'introduction et d'ionisation, il est désormais possible de travailler sur des matrices très variées (organiques et inorganiques), (Mariet, 2011).

I.2.4.2.2 Avantages

Avec des qualités comparables à celles des autres méthodes spectroscopiques et sans qu'elle leur soit supérieure à tous égards et pour tous les éléments, les raisons du succès de l'ICP-MS sont :

- Une très large gamme d'applications : presque tous les éléments, les exceptions étant les non-métaux stricts et les gaz rares.
- Une très bonne reproductibilité : les dérives ou fluctuations dues au plasma étant corrigées par l'introduction systématique d'éléments étalons internes non interférents.
- Sa rapidité : (en série, le temps d'analyse pouvant atteindre 1 à 2 min par échantillon), ce qui autorise par exemple les méthodes d'ajouts dosés en série, aussi bien que les couplages déjà mentionnés avec des appareils de chromatographie ou d'électrophorèse.
- Sa spécificité : dans la mesure où, grâce à une validation soignée, le mode de suppression des interférences aura été bien codifié pour un type de matrice donné. Ainsi peut-on procéder à des balayages exploratoires (screenings) rapides et très étendus.
- Une très haute sensibilité (allant jusqu'au ng/L et même au-delà), qui dans bien des cas permet d'opérer sur des échantillons de faible volume dont la préparation se réduit à une simple dilution préliminaire en milieu acide nitrique, ce qui peut suffire à éliminer les effets de matrice si la dilution est très haute (Mariet, 2011).

I.2.5 Protocole expérimental

I.2.5.1 Dosage du plomb par la technique de Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif, ou ICP-MS (Tavet et *al.*, 2016), (Annexe C)

a-Principe de la méthode

- Le plomb est analysé dans le sang après dilution au 1/25^{ème} dans une solution à 2% de butanol, et 0.2% HNO₃.

-Le dosage est réalisé par étalonnage extrême. Un standard interne (Iridium) est ajouté dans les standards et dans les échantillons à la concentration de 20 µg/l.

-Les échantillons sont analysés avec l'ICP/MS Agilent 7700x. Les cônes utilisés sont en nickel. Le système d'introduction de l'échantillon se compose d'un nébuliseur micro concentrique Micromist (400µl/min, Glass expansion) et d'une chambre de Scott double passage refroidie par effet Peltier. Les différents paramètres (débits de gaz, position de la torche, introduction de l'échantillon) sont optimisés à partir du logiciel MassHunter.

-Lors de l'optimisation, un taux d'oxydes d'environ 1% (rapport CeO/Ce) est maintenu, ce qui permet d'assurer une décomposition efficace de l'échantillon et une excellente tolérance aux matrices chargées.

-Toutes les conditions, incluant les paramètres de l'octopole réaction system, sont réglées à partir du système. L'introduction est facilitée grâce à l'auto sampler Cetac ASX 500 et à l'ASX Press plus.

b-Prélèvement

➤ Nature :

-Autorisée : sang total prélevé sur héparine ou EDTA

-Demandée : sang total prélevé sur héparine ou EDTA (prélevé sur tube sans bille et sans gel)

➤ Quantité : 1 ml

- Température et délai de conservation avant analyse :

		Délai autorisé	Demandé un catalogue
Ambiant	x	5 jours (quest diagnostics/mayo clinic)	
Réfrigéré	x	1 mois (SF REF 20 : plusieurs semaine/ institut national de santé publique du Québec : 1 mois)	X
Congelé	x	2 ans (SF REF 20)	

c-Mode opératoire

1-Preparer la gamme, le CQ et les échantillons de la manière suivante dans des tubes en polypropylène de 15ml :

	Diluant	Et interne	Sol 5µg/l	Sol 100µg/l	Sang patient ou CQI
Blanc	4,90 ml	0,1 ml			
Std 0,1µg/l	4,80 ml	0,1 ml	0,10 ml		
Std 0,5µg/l	4,40 ml	0,1 ml	0,50 ml		
Std 2µg/l	2,90 ml	0,1 ml	2,00 ml		
Std 5µg/l	4,65 ml	0,1 ml		0,25 ml	
Std 10µg/l	4,40 ml	0,1 ml		0,50 ml	
Std 15µg/l	4,15 ml	0,1 ml		0,75 ml	
Sang patient ou CQI	4,70 ml	0,1 ml			0,20 ml

2-Vortexer les tubes et les mettre sur le passeur d'échantillons.

3-Lancer la série à l'aide de MassHunter.

d-Valeurs de référence

Enfant mineur :

Les plombémies réalisées chez les enfants mineurs font l'objet d'un système national de surveillance (arrêté du 5 février 2004).

-Résultat de la plombémie > 50 µg/l : déclaration obligatoire du cas de saturnisme infantile par le médecin prescripteur auprès du médecin de sante publique de l'ARS à l'aide de la fiche de surveillance des plombémies et de déclaration obligatoire Cerfa.

-Résultat de plombémie > 25 µg/l : pas de déclaration obligatoire mais les nouveaux objectifs de gestion préconisés par le Haut conseil de santé publique dans son rapport du 23 mai 2014 considèrent cette valeur comme un niveau de vigilance (**Biotox-INRS, 2016**).

I.2.5.2 Dosage du Cadmium par la technique de Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif, ou ICP-MS (Tavet et *al.*, 2016), (Annexe D)

a- Principe de la méthode

- Les différents éléments sont analysés dans le sérum après dilution au 1/20^{ème} dans une solution à 2% de butanol, 1% NH₄OH et EDTA.

-Le dosage est réalisé par étalonnage extrême. Des standards internes (Scandium, Germanium, Rhodium, Indium, Iridium) sont ajoutés dans les standards et dans les échantillons à la concentration de 20 µg/l.

-Les échantillons sont analysés avec l'ICP/MS Agilent 7500ce. Les cônes utilisés sont en nickel. Le système d'introduction de l'échantillon se compose d'un nébuliseur micro concentrique Micromist (400µl/min, Glass expansion) et d'une chambre de Scott double passage refroidie par effet Peltier. Les différents paramètres (débits de gaz, position de la torche, introduction de l'échantillon) sont optimisés à partir du logiciel Chemstation.

-Lors de l'optimisation, un taux d'oxydes d'environ 0.9% (rapport CeO/Ce) est maintenu, ce qui permet d'assurer une décomposition efficace de l'échantillon et une excellente tolérance aux matrices chargées.

-Toutes les conditions, incluant les paramètres de l'octopole réaction system, sont réglées à partir du système. L'introduction est facilitée grâce à l'auto sampler Cetac ASX 520.

b- Prélèvement

	Nature autorisée	Nature demandée	Quantité	Température autorisée avant analyse	Délai autorisé	Température et délai demandé au catalogue	Précautions particulières
Cadmium sanguin	sang	sang	2 ml	réfrigéré congelé ou ambiant	1 mois 1 an 28 jours	Réfrigéré	tube sans gel

c- Mode opératoire

1-Préparer la gamme, le CQ et les échantillons de la manière suivante dans des tubes en polypropylène de 15ml :

	Diluant	EI	Gamme à 100 µg/l	Sérum ou urine
Blanc	4,9 ml	100 µl		
Std 0,5 µg/l	4,875 ml	100 µl	0,025 ml	
Std 1µg/l	4,85 ml	100 µl	0,050 ml	
Std 5µg/l	4,65 ml	100 µl	0,25 ml	
Std 10µg/l	4,40 ml	100 µl	0,5 ml	
Urine /sérum/sang	4,65 ml	100 µl		0,25 ml

2-Vortexer les tubes et les mettre sur le passeur d'échantillons.

3-Lancer la série à l'aide de la Chemstation

d- Valeurs de référence

Cadmium sang : Valeur de référence dans la population générale < 1.0 µg/l chez les non-fumeurs (INRS, juin 2015).

1.2.5.3 Dosage du Mercure par la méthode d'absorption atomique (Tavet et al., 2016), (Annexe E)

a- Principe de la méthode

-Après minéralisation, le mercure organique est décomposé en mercure inorganique par addition de KMnO_4 et de KBrO_3 .

-Le mercure est dosé par la méthode des vapeurs froides par absorption atomique.

b- Prélèvement

➤ Nature :

-Autorisée : sang total EDTA

- Demandée : sang total EDTA

➤ Quantité : 2.ml

- Température et délai de conservation avant analyse :

		Délai autorisé	Demandé au catalogue
Ambiant	x	5 jours	
Réfrigéré	x	1 mois	X
Congelé	x	1 an	

- Précaution particulières : Les tubes contenant du marthiolate sont à proscrire

c- Mode opératoire

1-Préparer une solution réductrice de Borohydure de Sodium dans une fiole de 1 litre, mettre :

- 0.7g de NaBH₄
- 2 Pastilles de NaOH
- 2 ml de DOW CORNING

Ajuster a 1 litre avec de l'eau UHQ. Homogénéiser.

Conservation : 1 semaine à température ambiante

2-Préparer une solution d'acide chlorydrique à 3%.

-Dans une fiole de 1 litre, mettre :

- 30 ml d'HCL suprapur

Ajuster à 1 litre avec de l'eau UHQ. Homogénéiser

Conservation : 3 mois à température ambiante.

3- Préparer une solution de permanganate de Potassium à 0.5g/l

-Dans une fiole de 1 litre, mettre :

- 0.5g de KMnO₄

Ajuster à 1 litre. Homogénéiser.

Conservation : 15 jours à température ambiante

4- Préparer une solution de permanganate de Potassium à 5%.

-Dans une fiole dans 100ml, mettre :

- 5 g de KMnO_4

Ajuster à 100 ml avec H_2O UHQ. Homogénéiser.

Conservation : 3 mois à température ambiante.

5- Préparer le réactif d'oxydation.

-Dans une fiole dans 100ml, mettre :

- 8g de KBr
- 2.24g de KBrO_3

Ajuster à 100 ml avec H_2O UHQ. Homogénéiser.

Conservation : 1 semaine à température ambiante

6- Préparer une solution de Triton X100 à 1.2%

-Dans une fiole dans 100ml, mettre :

- 1.2 g de Triton X100

Ajuster à 100 ml avec H_2O UHQ. Homogénéiser.

Conservation : 3 mois à température ambiante.

7-Preparer une solution stock de mercure à 10mg/l.

Diluer au $1/100^{\text{ème}}$ la solution standard à 1g/l dans HCL 1 M. Homogénéiser.

Conservation : 3 mois à température ambiante.

8-Preparer une solution de travail à 100 $\mu\text{g/l}$ de mercure.

Diluer la solution stock au $1/100^{\text{ème}}$ dans l'eau UHQ.

Préparation extemporanée.

9-Preparer la gamme.

-Dans des fioles de 100 ml repartir de la manière suivante :

	P0	P1	P2	P3	P4
	0	1µg/l	2,5µg/l	5µg/l	10µg/l
KMnO4 5%	25 µL	25 µL	25 µL	25 µL	25 µL
HCl suprapur	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Solution de travail à 100µg/l	–	1 ml	2,5	5	10
H2O UHQ (QSP 100ml)	QSP	QSP	QSP	QSP	QSP

Les points de gamme à 1- 2.5- 5.0 et 10µg/l (concentration réelles) correspondent à des points 50-125-500 nmol/l (en tenant compte de la dilution au 1/10 des Echantillons de sang et du facteur de conversion de µg/l en n mol /l (1/ 0.20059)

Conservation 2 mois à température ambiante en flacon polyéthylène correctement bouché.

10- Préparer les sangs de la manière suivante : (dilution au 1/10).

Mettre un CQ en début de série.

Mettre les réactifs dans l'ordre ci-dessous :

0.5 ml de sang

+ 0.5 ml de solution de triton à 1.2%

+ 3.5 ml d'eau UHQ

+ 0.5 ml KBr/KBrO₃

11- Placer les standards et les échantillons sur le passeur automatique. Lancer la série.

d- Valeurs de référence

Valeurs de référence dans la population générale : < 25nmol/l (soit <5µg /l) (95^{ème} percentile) (**Biotox-INRS, 2015**).

I.2.6 Analyse statistique

Les données recueillies au cours cette recherche ont été analysées à l'aide du logiciel de statistiques (Spss version 22).

Pour rapporter les résultats, nous avons utilisé une méthode d'analyse descriptive, calculant les moyennes et les écarts-types pour les données continues.

Les moyennes ont ensuite été comparées à l'aide du test de Student.

Pour les données nominales, nous avons calculé les pourcentages des différentes catégories et les différences de concentration de mercure, de plomb et de cadmium du patient en fonction de différentes variables ont été évaluées à l'aide du test ANOVA.

Nous avons évalué l'impact des différents métaux lourds analysés sur le poids à la naissance et l'âge gestationnel en utilisant la corrélation de Pearson.

Les résultats sont présentés sous forme d'histogrammes, de secteurs et de tableaux.

Ces tests statistiques ont été considérés comme significatifs si $p < 0,05$.

A decorative graphic element consisting of several overlapping, semi-transparent blue shapes that form a horizontal, slightly irregular bar. The colors range from a dark blue to a very light, almost white blue.

II. Résultats et discussion

II. Résultats et discussion

II.1 Résultats de la première étude : (L'Enquête épidémiologique Oran/Sidi Bel Abbas)

II.1.1 Caractéristiques descriptives maternelles et gestationnelles

II.1.1.1 Répartition en fréquence pour l'âge de la mère

L'âge moyen des femmes enceintes de notre étude est de 30.41 ± 6.46 (ans). Les résultats statistiques ont révélés que les pourcentages les plus élevés se retrouvent dans la catégorie de 20 à 30ans et la catégorie de 31 à 40ans, avec des pourcentages de 46.75% et 44.37% pour la ville d'Oran, et de 48.57% suivie de 42.02% dans la ville de Sidi Bel Abbas.

Par ailleurs, 2.75% des mères dans la ville d'Oran et 4.16% des mères dans la ville de Sidi Bel Abbas ont un âge inférieur à 20 ans (Figure 06).

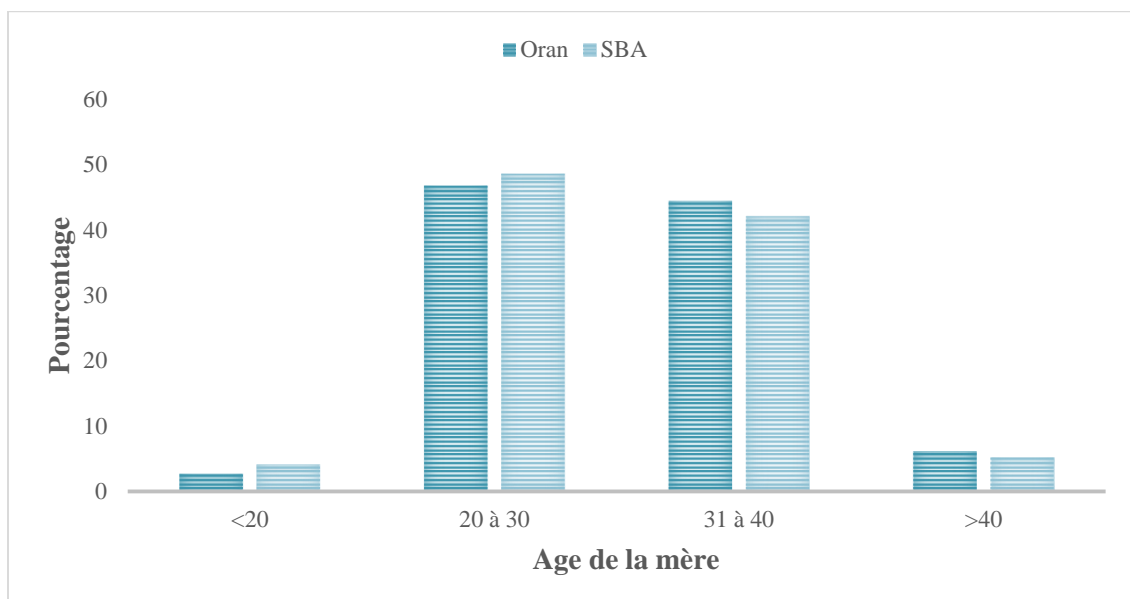


Figure 6 : Répartition en fréquence pour l'âge de la mère.

II. 1.1.2 Répartition en fréquence pour Gestité

Dans notre étude, les pourcentages les plus élevés se retrouvent dans la catégorie du multigeste avec un pourcentage de 60.87% dans la ville d'Oran et de 57.97% dans Sidi Bel Abbas.

Les primigestes représentent un pourcentage de 39.12% dans la ville d'Oran et 42.02% dans la ville de Sidi Bel Abbes (Figure 07).

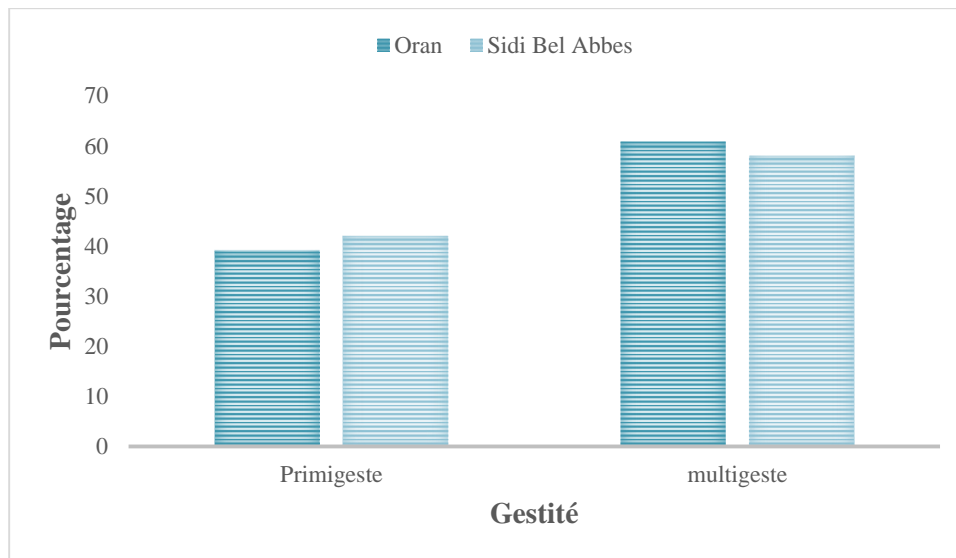


Figure 7 : Répartition en fréquence pour la gestité

II.1.1.3 Répartition en fréquence pour Parité

Notre étude révèle que le pourcentage le plus élevée se retrouve dans la catégorie des nullipares avec 43% dans la ville d'Oran et 47.97% dans la ville de Sidi Bel Abbes. Pour la catégorie des primipares on a trouvé un pourcentage de 25.12% dans la ville d'Oran et 26.31% dans la ville de Sidi Bel Abbes (Figure 08).

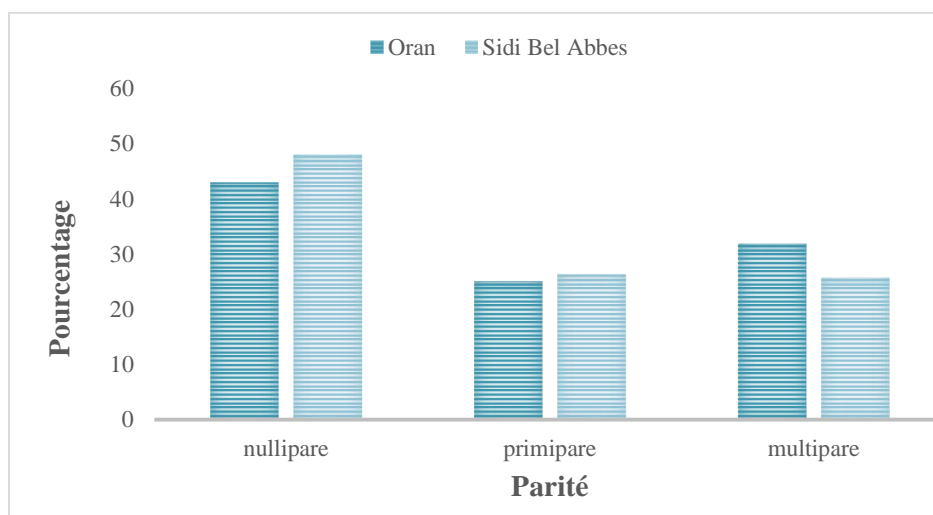


Figure 8 : Répartition en fréquence pour la parité

II.1.1.4 Répartition de l'âge gestationnel dans les deux villes

Dans l'échantillon étudié nous avons constaté que la catégorie de 33 à 37 SA est la plus représentée dans les deux villes, suivie de la catégorie d'âge gestationnel de plus de 37 SA. La catégorie d'âge gestationnel inférieur à 28 SA est la moins représentée dans cette échantillon.

La différence entre les différentes catégories d'âge gestationnel dans les deux villes était statistiquement significative ($P(X^2)=0.027$) (Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des différentes catégories d'âge gestationnel entre les deux villes

Age gestationnel SA	Ville		P (X ²)
	Oran	Sidi Bel Abbes	
<28	25(3.12%)	9 (1.07%)	0,027
28 à 32	83(10.37%)	87(10.35%)	
33 à 37	378(47.25%)	391(46.54%)	
>37	314(39.25%)	353(42.02%)	

II.1.1.5 Répartition des mères selon le Mode d'accouchement dans les deux villes

(70.12%) des mères dans la ville d'Oran et (50.47%) dans la ville de Sidi Bel Abbes, ont accouché par voie haute. (29.75%) dans la ville d'Oran et (47.97%) dans Sidi Bel Abbes ont eu un accouchement par voie basse. L'accouchement par forceps est négligeable (Figure 9).

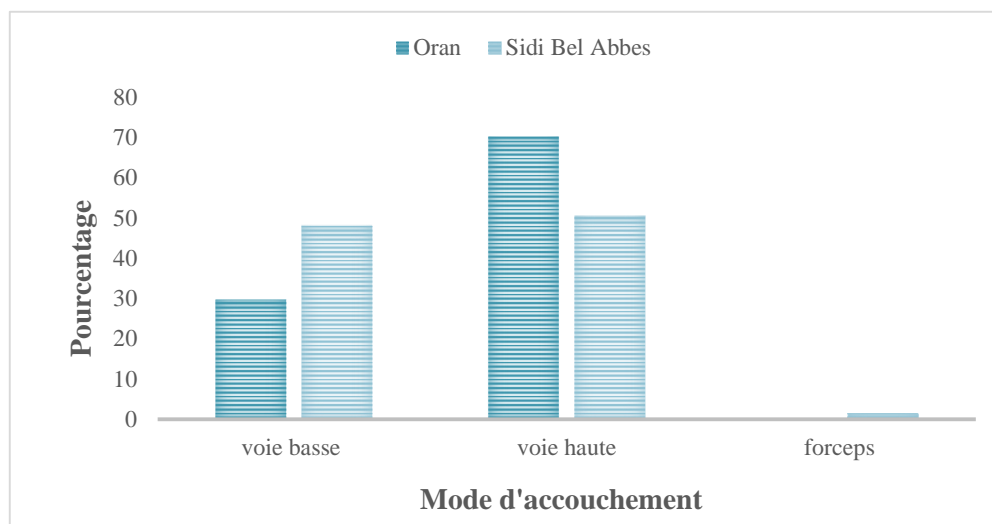


Figure 9 : Répartition des mères selon le Mode d'accouchement

II.1.1.6 Répartition en fréquence pour Poids des nouveaux nés des grossesses antécédentes

Dans l'échantillon étudié, nous avons constaté que les pourcentages les plus élevés se retrouvent dans la catégorie avec un poids des nouveau-nés supérieur à 2700g (64.66 % pour Oran et 73.09% pour Sidi Bel Abbès) ; suivie des poids inférieurs à 2500g (22.39% pour Oran et 16% pour Sidi Bel Abbès), et enfin le pourcentage le plus faible était dans la catégorie 2500 à 2700g (Figure 10).

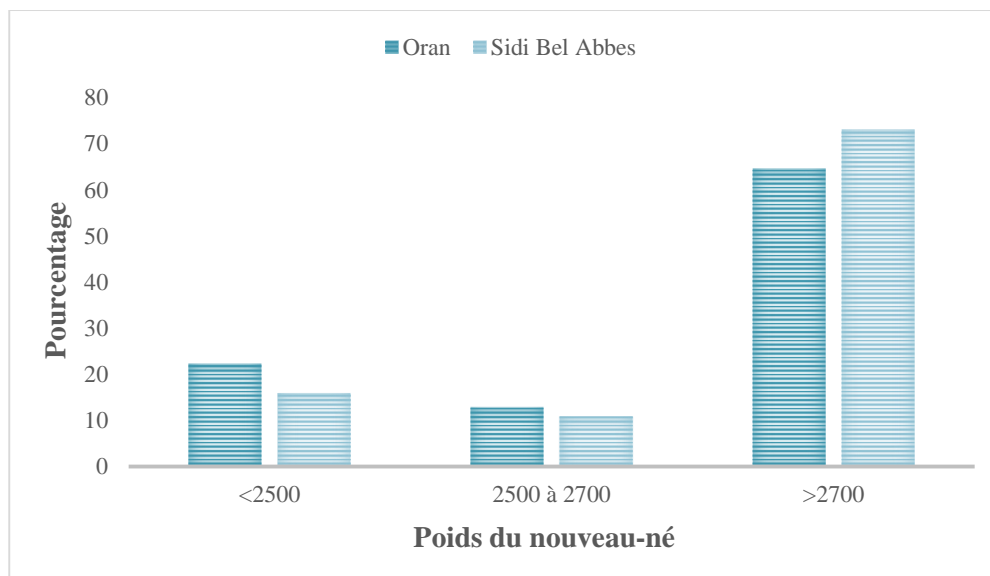


Figure 10 : Répartition selon le poids des nouveaux nés des grossesses antécédentes.

II.1.1.7 Répartition en fréquence pour les antécédents obstétricaux

Dans la ville de Sidi bel abbès, les avortements, sont les antécédents les plus retrouvés (46.51%), suivie par les autres pathologies (faible poids, prématurité, mort-né) à pourcentage égale (17.94% ,17.74% et 17.6%, respectivement).

Pour la ville d'Oran, les avortements et la prématurité sont les antécédents les plus identifiés (34.21% pour les avortements et 30.23% pour la prématurité) (Figure 11).

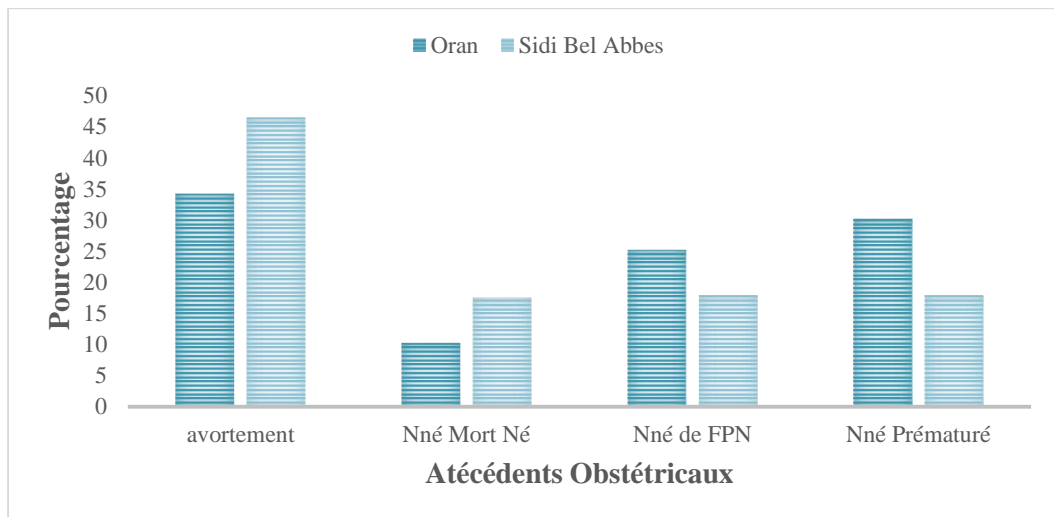


Figure 11 : Répartition en fréquence pour les antécédents obstétricaux

II.1.1.8 Répartition en fréquence pour les pathologies associées à la grossesse

Selon notre étude, la rupture prématurée des membranes (RPM) ainsi que la menace d'accouchement prématuré (MAP, MIU,ect) sont les pathologies les plus fréquentes durant la grossesse, entre la ville de Sidi bel abbès et Oran (42,88% et 42.68% respectivement).

19.49% des femmes de la ville d'Oran et 11.97% de la ville de Sidi Bel Abbès, présentaient une HTA gravidique. Le reste des pathologies est faiblement représenté (Figure 12).

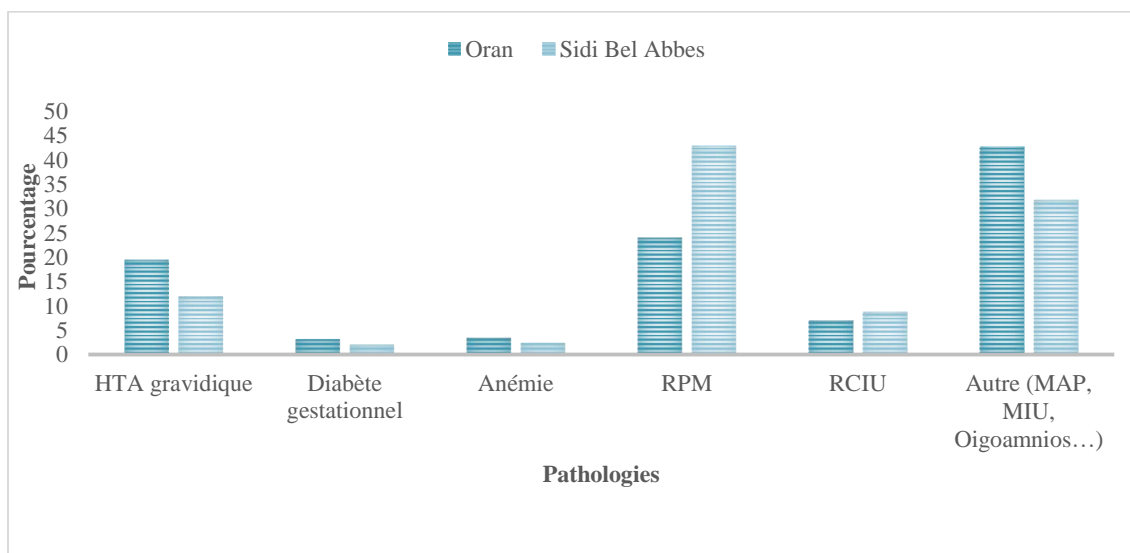


Figure 12 : Répartition en fréquence pour les pathologies associées à la grossesse

II.1.1.9 Répartition en fréquence pour le suivi de grossesse

Les résultats révèlent que la majorité des femmes étaient suivie durant la grossesse avec un pourcentage de 79% dans la ville d’Oran et 65.83% dans la ville de Sidi Bel Abbès (Figure 13)

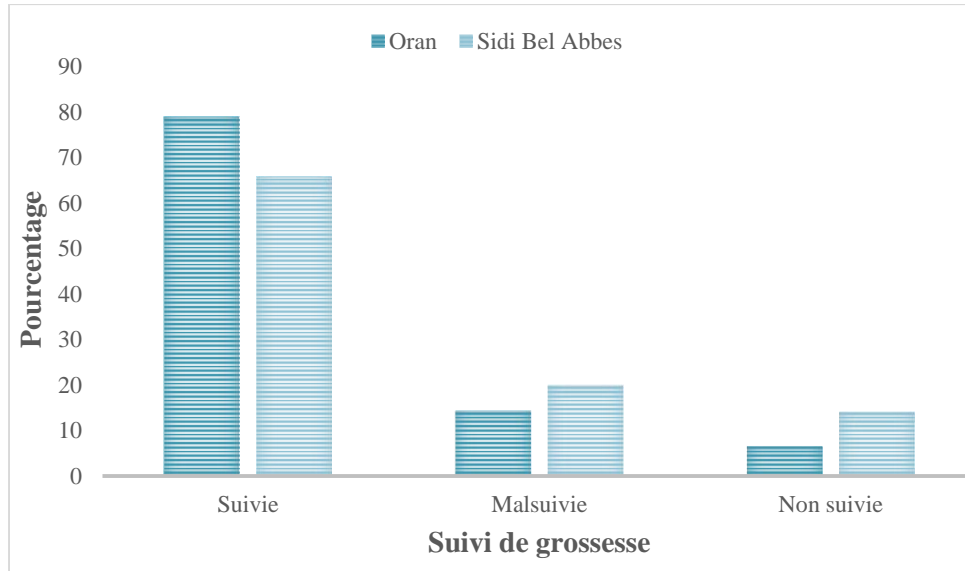


Figure 13 : Répartition en fréquence selon le suivi de grossesse

II.1.1.10 Répartition en fréquence pour Profession de la mère

Dans cette étude l’ensemble des femmes recrutées étaient des femmes au foyer (82.37% à Oran et 77.5% à Sidi Bel Abbès), (Figure 14).

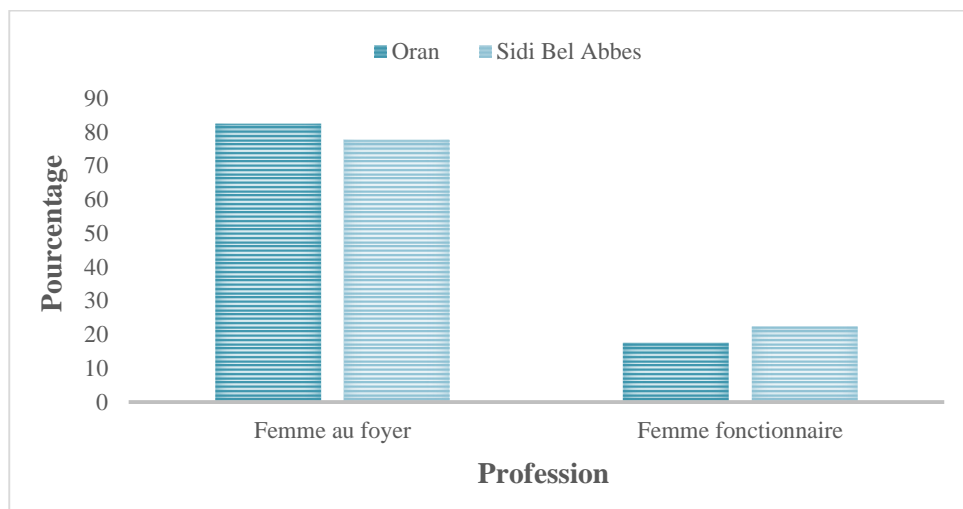


Figure 14 : Répartition en fréquence pour profession de la mère.

II.1.1.11 Répartition en fréquence pour niveau socio-économique

D'après nos résultats, les pourcentages les plus élevés sont représentés par la catégorie de niveau socio-économique moyen et ce dans les deux villes, les autres niveaux socio-économique (Bas et élevé) sont négligeables (Figure 15).

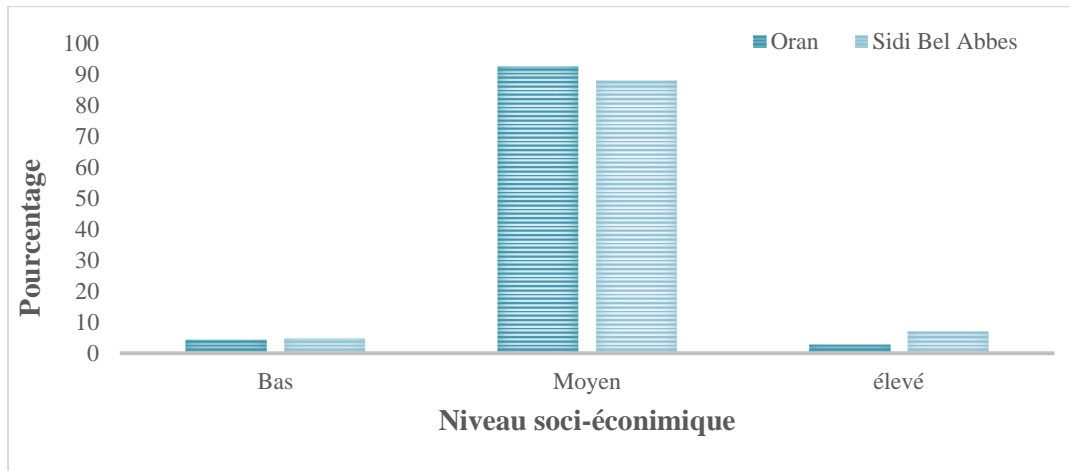


Figure 15 : Répartition en fréquence selon le niveau socio-économique

II.1.1.12 Répartition en fréquence pour l'exposition au tabac

Plus de la moitié des cas étudiés dans les deux villes n'est pas exposée au tabac (50.93% à Oran et 56.19% à sidi bel abbés).

L'exposition au tabagisme passif touche 44.8% des cas à Oran et 43.57% des cas à Sidi Bel Abbés. Le tabagisme actif reste négligeable (Figure16).

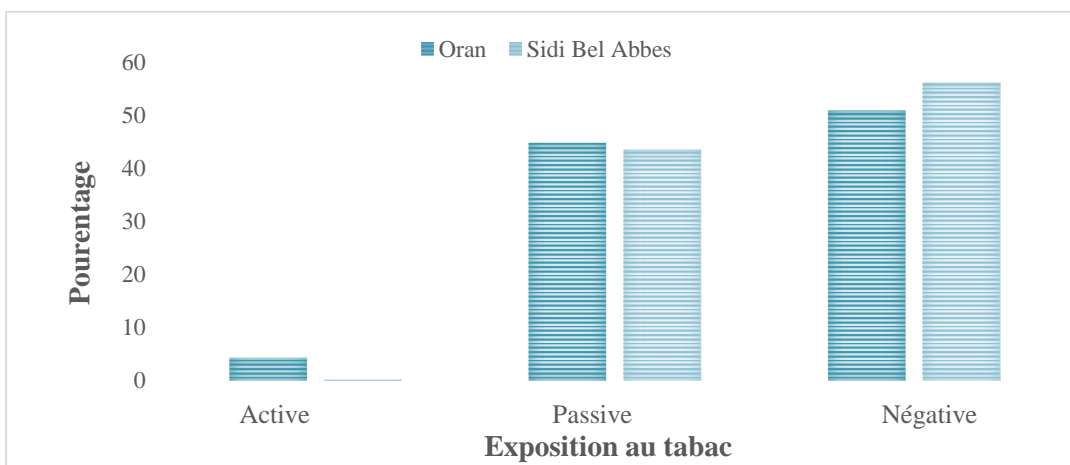


Figure 16 : Répartition en fréquence selon l'exposition au tabac

II.1.1.13 Répartition du taux de prématurité entre la ville et ses environs

a. Comparaison du taux de prématurité entre la ville d'Oran et ses environs

L'étude statistique a révélé un taux élevé de prématurité dans les environs de la ville d'Oran comparativement au chef-lieu (57.95%) (Tableau 5).

Tableau 5 : Taux de prématurité dans la ville d'Oran et ses environs

Ville et environs	Prématurité		P (X ²)
	Oui	Non	
Oran	174 (42.02%)	232 (60.73%)	0.030
Zahana	24 (5.79%)	7 (1.83%)	
Tlelat	19 (4.58%)	31 (8.11%)	
Autre : (Arzew,Hassibounif, Chtaibou,Gdyel, Sidi el Bachir,Bouttelis,Sid el Chahmi,Hassi Amer)	197 (47.58%)	112 (29.31%)	

b. Comparaison du taux de prématurité entre la ville de Sidi Bel Abbes et ses environs

L'étude statistique a révélé un taux élevé de prématurité dans les environs de la ville de Sidi Bel Abbes comparativement au chef-lieu (57.08%) (Tableau 6).

Tableau 6 : Taux de prématurité dans la ville de Sidi Bel Abbes et ses environs

Ville et environs	Prématurité		P (X ²)
	Oui	Non	
Sidi Bel Abbes	278 (57.08%)	191(54.10%)	0.027
Télagh	36 (10.19%)	24 (4.92%)	
Sidi Ali Benyoub	17 (3.49%)	15 (4.24%)	
Autre : (Sfisef,Telmouni,Tanira ,Sidi Lahsen,Sidi Dahou, Sidi Ibrahim, Sidi Hamadouche, Tassala, Tabia, Ras El Ma)	168 (34.49%)	111(31.44%)	

II.1.2 Caractéristiques descriptives du nouveau-né

II.1.2.1 Distribution en fréquence pour le sexe du nouveau-né

L'analyse des données a montré une légère prédominance féminine dans les deux villes, 52.88% filles versus 47.11% garçons à Oran, et 50.95% filles versus 49.04% garçons à Sidi Bel Abbas (Figure 17).

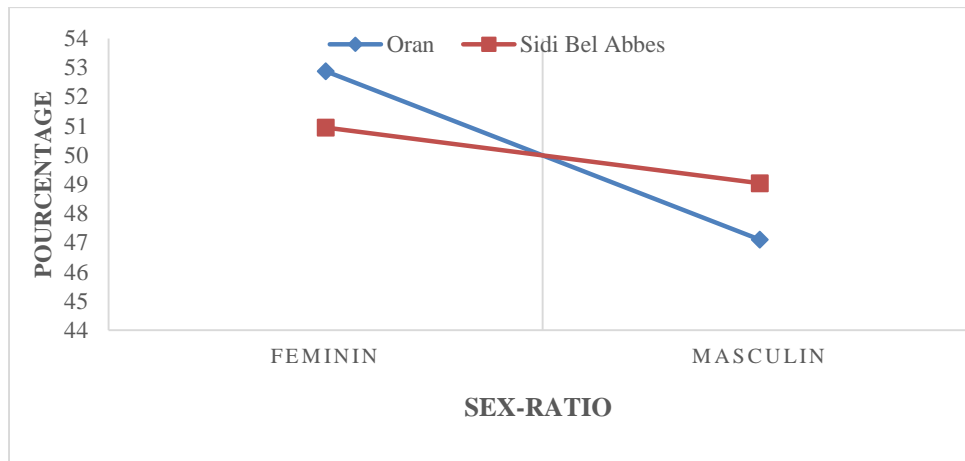


Figure 17 : Répartition des nouveaux nés selon le sexe

II.1.2.2 Répartition en fréquence pour le poids du nouveau-né

D'après nos résultats, nous avons constaté que la moitié des nouveau-nés présentaient un poids supérieur à 2700g, suivie par les nouveau-nés avec un poids inférieur à 2500g et ce dans les deux villes. La catégorie la moins retrouvée était celle dont le poids compris entre 2500 et 2700g (Figure18).

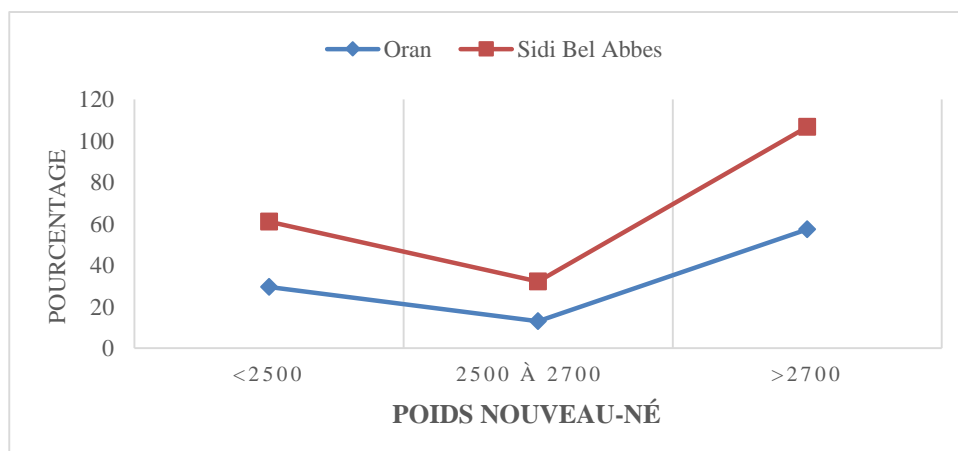


Figure 18 : Répartition des nouveau-nés selon le poids

II.1.2.3 Distribution en fréquence pour Le score d’Apgar

Nos résultats révèlent que les pourcentages les plus élevés se retrouvent dans la catégorie du score d’apgar supérieur à 7 et cela dans les deux villes ; suivie de la catégorie de 3 à 7, et enfin le pourcentage (Figure 19).

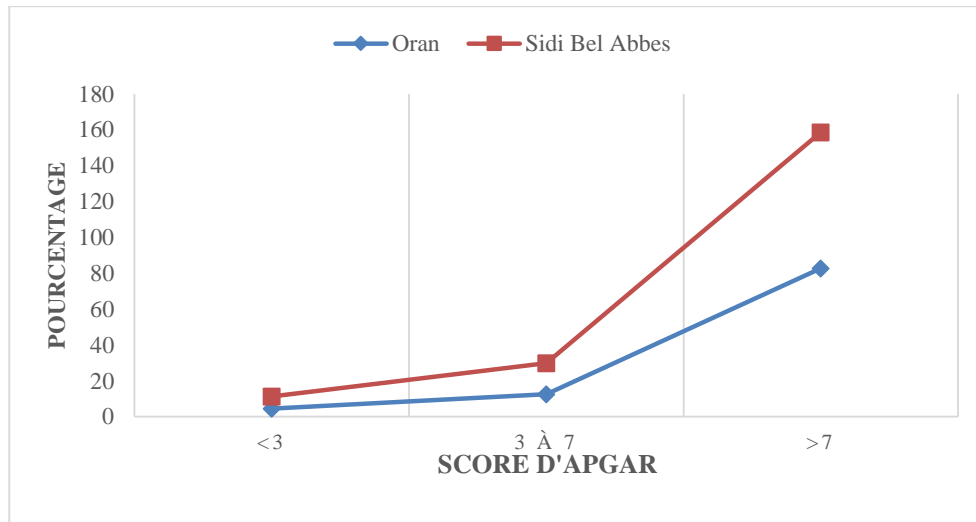


Figure 19 : Répartition des nouveaux nés selon le score d’Apgar

II.1.2.4 Distribution en fréquence pour l’état du nouveau-né

95.24% des nouveau-nés étudiés dans la ville d’Oran étaient vivants, ainsi que 93.43% dans la ville de Sidi B el Abbès (Figure 20).

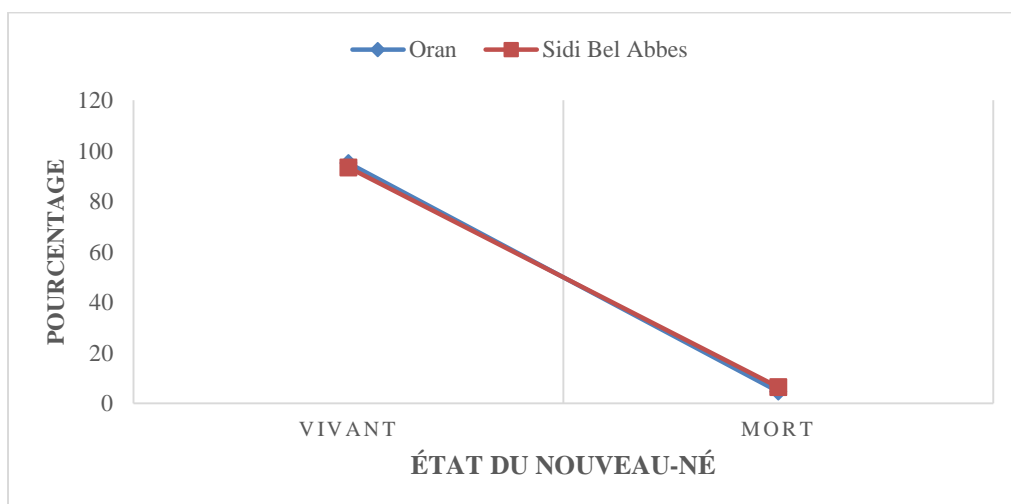


Figure 20 : Répartition selon l’état du nouveau-né

II.1.2.5 Répartition en fréquence selon la présence ou l'absence de malformations

Dans notre étude l'ensemble des nouveau-nés étudiés ne présentaient aucune malformation et ce dans les deux villes. La présence de malformations était très négligeable avec un pourcentage de 2.87% dans la wilaya d'Oran et 3.33% dans la wilaya de Sidi Bel Abbes (Figure 21).

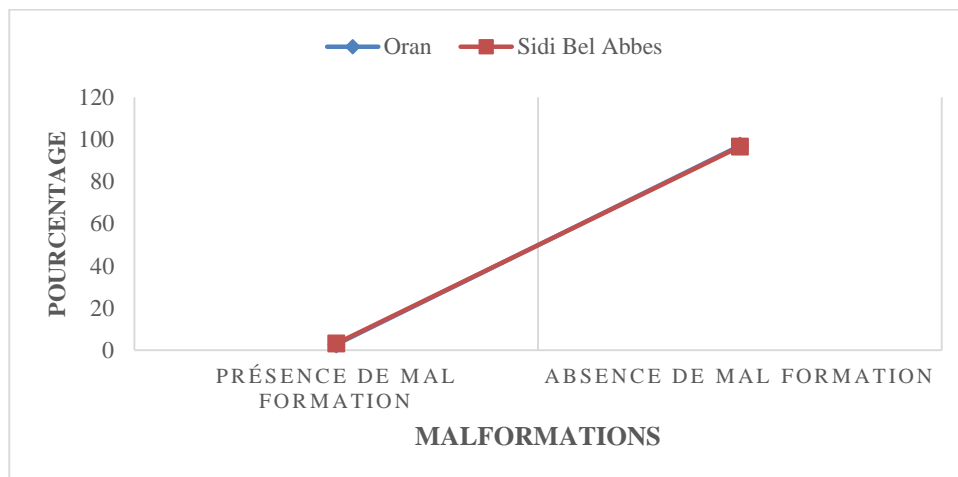


Figure 21 : Répartition des nouveaux nés selon la présence ou l'absence de malformations

II.1.2.6 Distribution en fréquence pour le transfert au service néonatalogie

Selon nos résultats plus de la moitié des nouveau-nés n'ont pas été transférés au service de néonatalogie (Figure 22).

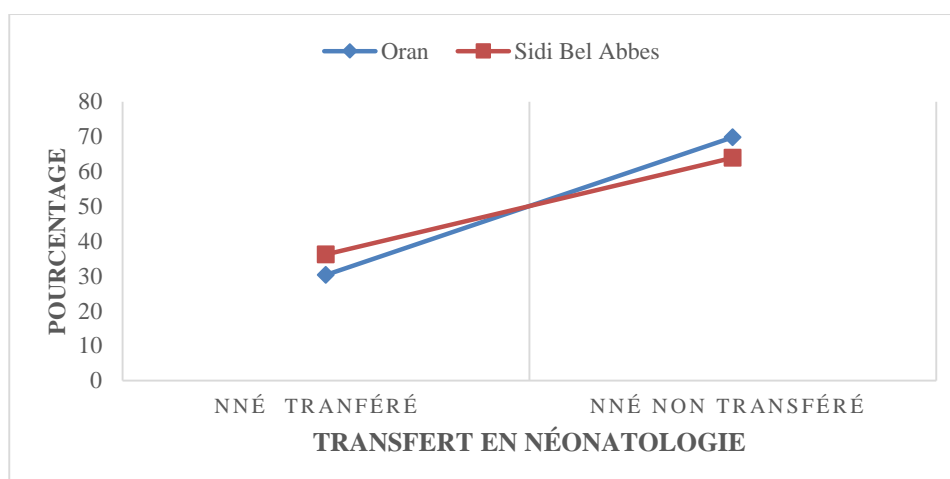


Figure 22 : Répartition des nouveaux nés selon le transfert au service néonatalogie

II.1.3 Relation entre l'âge gestationnel et les facteurs maternels et fœtaux

II.1.3.1 Facteurs de risque maternels

II.1.3.1.1 Relation entre l'âge gestationnel et l'âge de la mère

Les résultats des analyses statistiques n'ont révélé aucune relation statistiquement significative entre l'âge des mères et l'âge gestationnel ($P=0.309$). Pour les mères avec un âge inférieur à 20 ans l'âge gestationnel moyen était de 35 SA comparé aux trois autres catégories analysées (Figure 23).

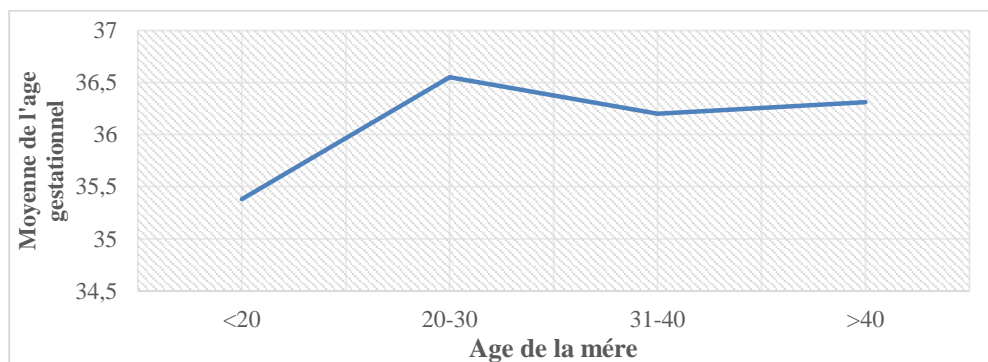


Figure 23 : Relation entre l'âge gestationnel et l'âge de la mère

II.1.3.1.2 Relation entre l'âge gestationnel et l'activité maternelle

Selon nos résultats l'âge gestationnel moyen pour les trois catégories d'activité est de 36 SA sachant qu'aucune relation statistiquement significative n'a été révélée entre l'activité des mères et l'âge gestationnel ($P=0.804$), (Figure 24).

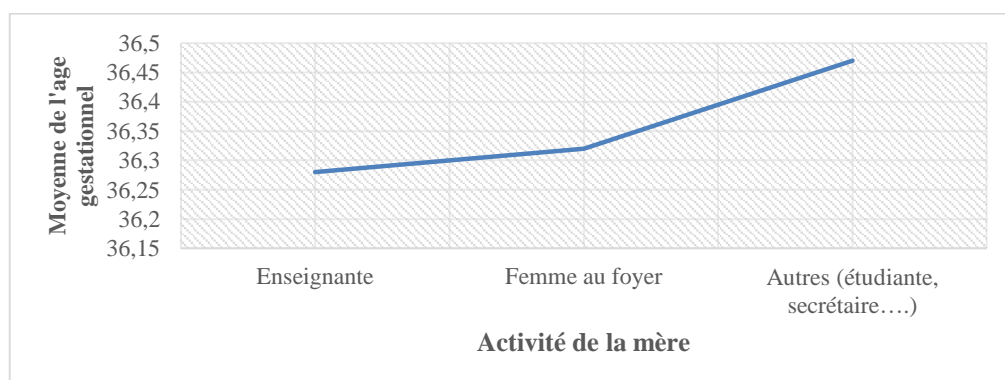


Figure 24 : Relation entre l'âge gestationnel et l'activité maternelle

II.1.3.1.3 Relation entre l'âge gestationnel et la gestité

En ce qui concerne la relation entre la gestité des mères et l'âge gestationnel nos résultats n'ont révélé aucune relation statistiquement significative entre les deux paramètres ($P=0.135$). Pour les deux groupes étudiés les primigestes et les multigestes l'âge gestationnel moyen était de 36 SA (Figure 25).

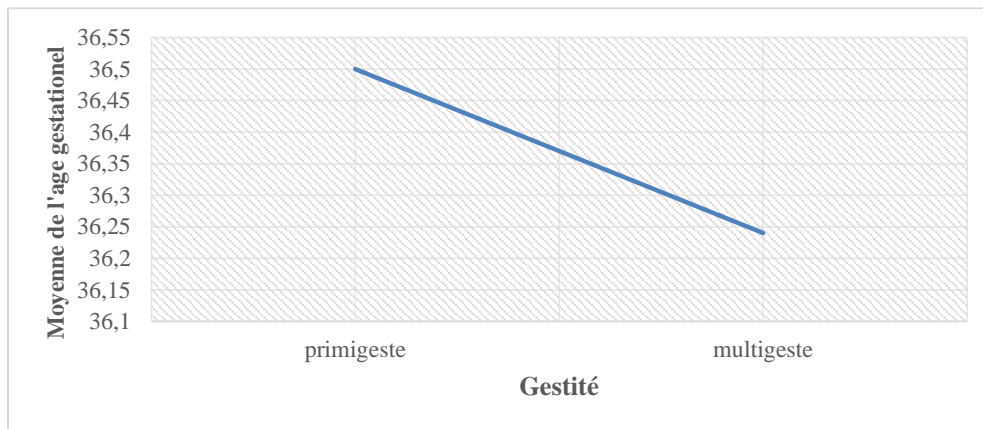


Figure 25 : Relation entre l'âge gestationnel et la gestité

II.1.3.1.4 Relation entre l'âge gestationnel et la parité

L'analyse statistique a révélé une relation statistiquement significative entre l'âge gestationnel et la parité ($P=0.002$). En effet l'âge gestationnel est bien plus réduit chez les femmes multipares avec une moyenne de 35 SA comparé à des moyennes de 36 SA chez les nullipares et les primipares (Figure 26).

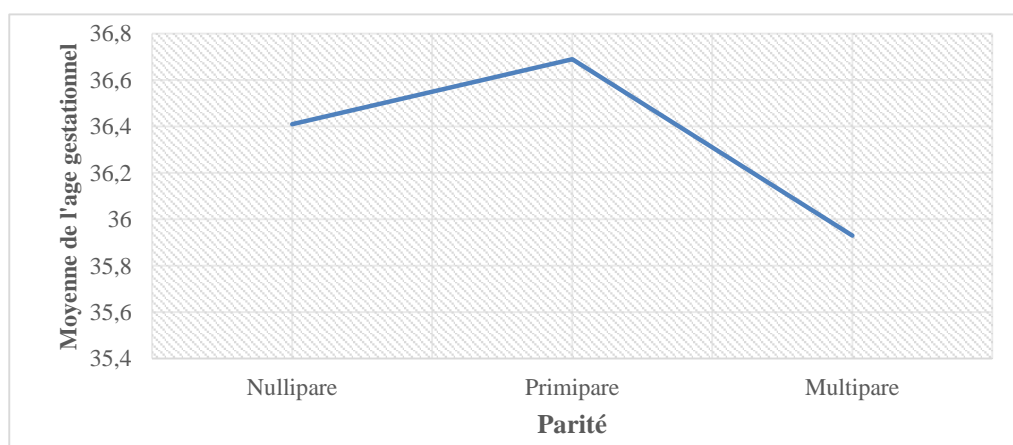


Figure 26 : Relation entre l'âge gestationnel et la parité

II.1.3.1.5 Relation entre l'âge gestationnel et les pathologies maternelles

Il existe une relation statistiquement significative entre les pathologies maternelles et l'âge gestationnel ($P=0.0001$). Les résultats ont montré que les patientes présentant des RPM ou de l'HTA gravidique avaient une moyenne d'âge gestationnel réduite (33.84 SA et 34.23 SA, respectivement) comparé aux patientes qui ont le Diabète gestationnelle, l'Anémie, l'RCIU ou d'autres pathologies (moyenne comprise entre 35 SA et 37 SA) (Figure27).

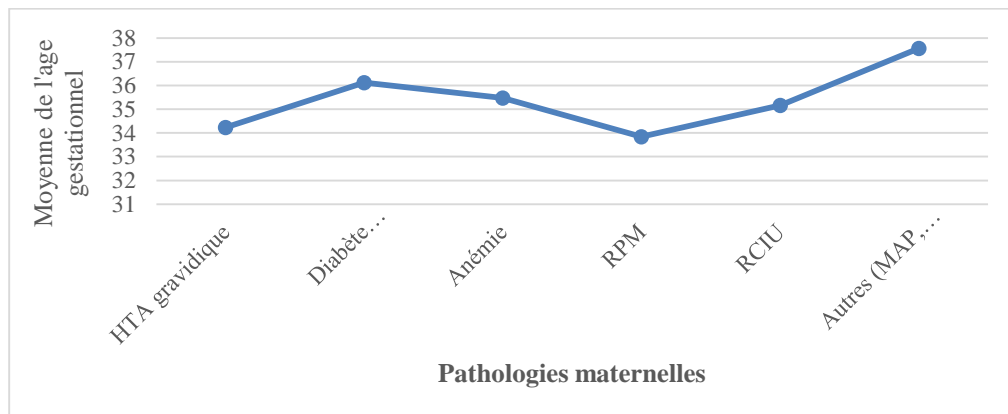


Figure 27 : Relation entre l'âge gestationnel et les pathologies maternelles

II.1.3.1.6 Relation entre l'âge gestationnel et le suivi de grossesse

L'enquête a révélé une relation statistiquement significative entre le poids gestationnel et le suivi de grossesse ($P=0.001$). En effet l'âge gestationnel est bien plus réduit chez les femmes qui ont mal suivi leurs grossesses (35 SA) comparativement aux deux autres catégories (Figure 28).

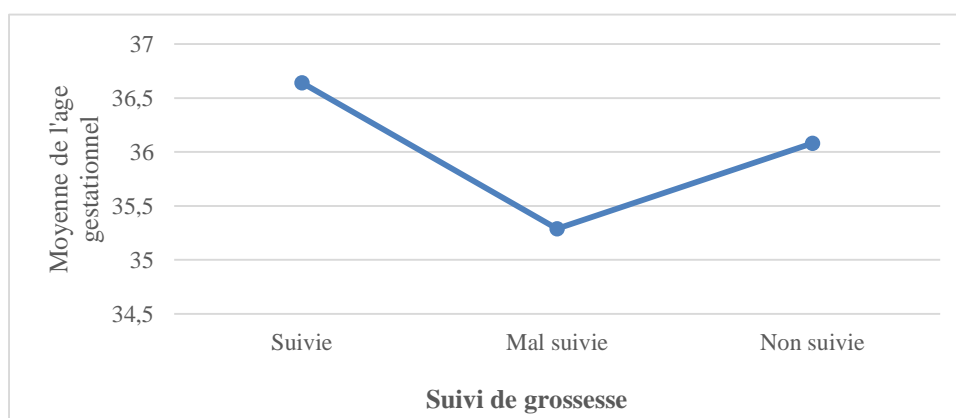


Figure 28 : Relation entre l'âge gestationnel et le suivi de grossesse

II.1.3.1.7 Relation entre l'âge gestationnel et l'exposition au tabac

Concernant les deux groupes d'exposition (active et passive) l'âge gestationnel moyen était de 35SA comparé au groupe non exposé (37 SA). A cet effet on a noté une relation statistiquement significative entre âge gestationnel et exposition tabagique ($P=0.0001$) (Figure29).

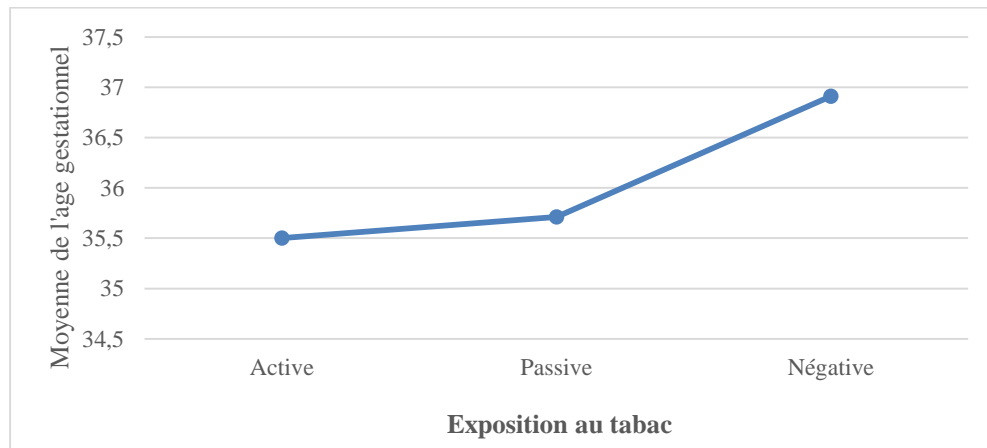


Figure 29 : Relation entre l'âge gestationnel et l'exposition au tabac

II.1.3.1.8 Relation entre l'âge gestationnel et le lieu de résidence

D'après nos résultats les femmes issues de zone rurale présentaient un âge gestationnel réduit comparé aux femmes issues de zone urbaine. Cependant l'étude statistique n'a révélé aucune relation statistiquement significative ($P=0.849$), (Figure 30).

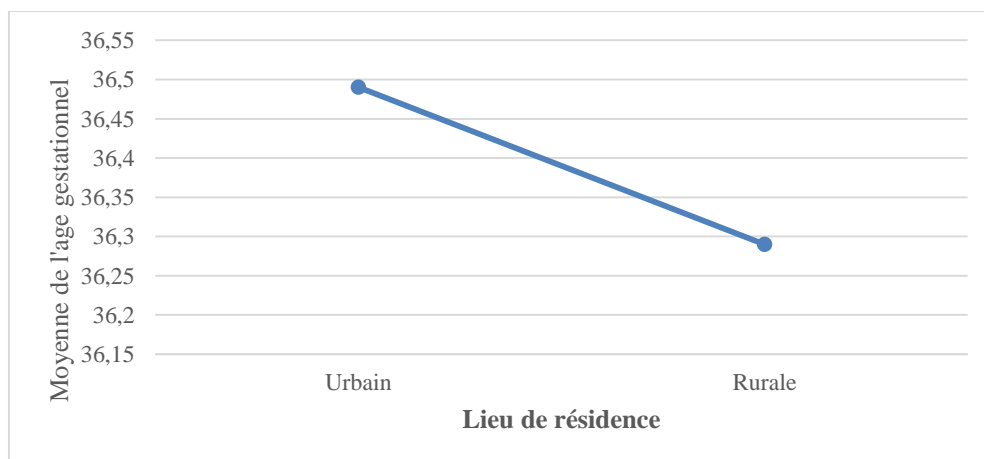


Figure 30 : Relation entre l'âge gestationnel et le lieu de résidence

II.1.3.1.9 Relation entre l'âge gestationnel et le statut socio-économique maternelle

Il existe une relation statistiquement significative entre le niveau socio-économique et l'âge gestationnel ($P=0.0001$) (Figure 31).

Les résultats ont montré que les patientes de niveau socio-économique bas avaient une moyenne d'âge gestationnel réduite (35.05 SA), comparé aux patientes de niveau moyen et celles avec niveau élevé.

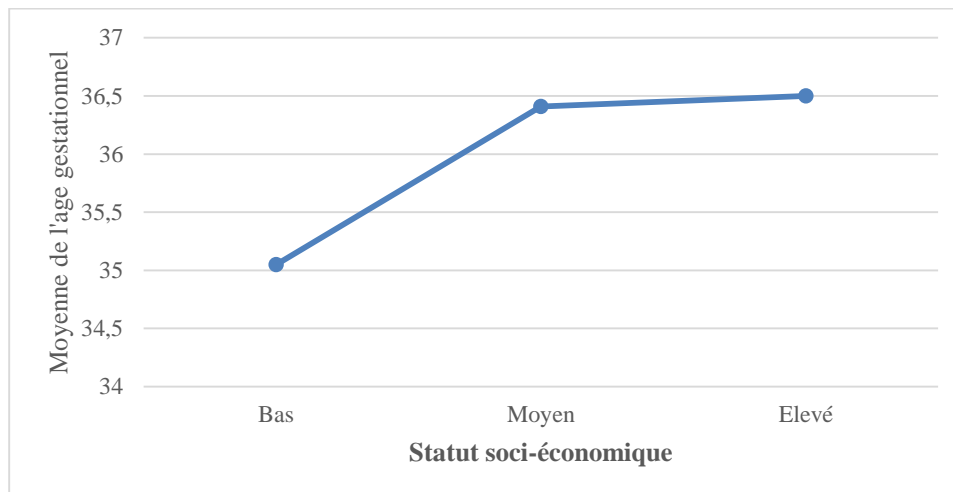


Figure 31 : Relation entre l'âge gestationnel et le statut socio-économique maternel

II.1.3.2 Facteurs de risque fœtaux

La relation entre l'âge gestationnel et les facteurs de risques fœtaux a été analysée avec les tests d'analyses des variances ANOVA. Ses tests ont révélé une relation statistiquement significative avec $P = 0.0001$ entre la moyenne d'âge gestationnel en rapport avec le nombre de fœtus par grossesse, sachant que l'âge gestationnel était bien plus réduit en cas de grossesse multiple avec une moyenne de 35SA qu'en cas de grossesse unique (Tableau 7).

Une relation statistiquement significative était aussi retrouvée entre l'âge gestationnel et le poids de naissance du nouveau-né $P=0,003$, les résultats montrent que l'âge gestationnel est d'autant plus réduit chez les nouveau-nés dont le poids est inférieur à 2500 (35.58 ± 3.75) (Tableau 7).

En ce qui concerne la relation entre le score d'apgar et l'âge gestationnel, nos résultats ont révélé qu'il existe une relation statistiquement significative entre ces deux paramètres ($P=0.0001$). Les résultats ont montré que les nouveaux nés avec un score d'apgar inférieur à 3

ou situé entre 3 et 7 à la 5^{ème} minute, avaient une moyenne un âge gestationnel réduite (31.91 SA et 34.23 SA respectivement) (Tableau 7).

L'étude a révélé également que la présence de malformations accroît le risque de survenu de la prématurité, vu l'âge gestationnel réduit chez les nouveaux nés mal formés (33.94±4.83) (Tableau 7).

Une relation significative a été aussi détectée entre âge gestationnel et la notion de réanimation (0.0001). En effet La majorité des nouveau-nés prématurés sortis vivants n'avaient pas été réanimés et ont une moyenne d'âge gestationnel de 37 SA, comparé à une moyenne réduite de 34 SA, chez les prématurés réanimés au service néonatalogie (Tableau 7).

Tableau 7 : Relation entre l'âge gestationnel et facteurs de risques fœtaux

Facteurs fœtaux	Age gestationnel (SA)		Moyenne de l'âge gestationnel ± écart type	P
	Nombre			
	SA<37 n/N(%)	SA>37 n'/N(%)		
Nombre de fœtus par grossesse				
Grossesse unique	879/1523(57.71%)	644/1523(42.28%)	36.44±3.34	0,0001
Grossesse multiple	94/117 (80.34%)	23/117 (19.65%)	35.17±3.43	
Poids de naissance (g)				
<2500		115	35.58±3.75	0,003
2500à2700		71	36.57±2.29	
>2700		406	36.70±2.46	
Score d'Abgar (5th min)				
<3		93	31.91±4.52	0,0001
3-7		246	34.23±3.59	
>7		1297	37.08±2.69	
Mal formations	SA<37 n/N(%)	SA>37 n'/N(%)		
Présence	36/51(70.58%)	15/51(29.41%)	33.94±4.83	0,0001
Absence	937/1589 (58.96%)	652/1589 (41.03%)	36.42±3.28	
Réanimation				
Oui		545	34.88±3.68	0,0001
Non		1094	37.08±2.94	

II.2 Résultats de la deuxième étude : Dosage des métaux lourds dans le sang de cordon

II.2.1 Description de l'échantillon

Notre échantillon se repartit en 3 groupes distincts par leurs caractéristiques, le groupe 1 et 2 sont composés de 30 patientes respectivement, concernées par le dosage du cadmium et du plomb. Le 3ème groupe se compose de 10 patientes pour le dosage du mercure.

II.2.2 Répartition des patientes du groupe 1 selon les caractéristiques maternelles

La majorité des patientes concernées par le dosage du cadmium avait un âge compris dans l'intervalle 20-34 ans (87.9%) et plus que la moitié de ces patientes avait un IMC pré-gravidique entre 18.5 et 24.9. (Tableau 8)

Dans ce même groupe 78.8% des patientes était sans profession et 72.7% avait un niveau socio-économique moyen.

Concernant l'exposition au tabagisme passif l'étude a révélé que 48.5% des femmes était exposé contre 51.5% non exposé (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des patientes du groupe1 selon les caractéristiques maternelles

Caractéristiques maternelles	N (30)	%
Age		
20-34	27	87,9
≥35	3	12,1
IMC Pré-gravidique		
≤18.5	4	15.2
18.5-24.9	16	51.5
25.0-30.0	8	24.2
>30.0	2	9.1
Niveau d’instruction de la femme		
Moyen	10	30.3
Secondaire/universitaire	14	48.5
Illettré primaire	6	21.2
Profession		
employée	3	12.1
Non	26	78.8
commerçant	1	9.1
Tabagisme passif		
Oui	14	48.5
Non	16	51.5
Lieu de résidence		
Urbain	14	48.5
Rurale	16	51.5
Niveau socio-économique		
Bas	5	24.2
Moyen	24	72.7
Elevé	1	3.0

II.2.3 Répartition des patientes du groupe1 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Concernant les caractéristiques gestationnelles, plus de 75% des patientes avait un âge gestationnel compris entre 32 et 37 SA avec 48.5% d’entre elles accouchant pour la première fois. La majorité des patientes recrutées dans ce groupe n’avaient pas d’antécédent d’accouchement prématuré, d’avortement (81.8% respectivement) ou de faible poids à la naissance (100%).

Les naissances prématurées dans ce groupe ont concerné plus les garçons que les filles (63.6% contre 39.4%) et 60.6% de ces nouveaux nés avaient un poids de naissance inférieur à 2500g (Tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des patientes du groupe1 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Caractéristiques gestationnelles et fœtales	N (30)	%
Age gestationnel (SA)		
27 - 31	6	24.2
32 - 37	24	75.8
Intervalle inter génésique		
12-24 mois	4	18.2
>24mois	10	33.3
G1	16	48.5
Poids nouveau-né		
<2500g	20	60.6
≥2500g	10	39.4
Sexe		
Garçon	21	63.6
Fille	9	36.4
Parité		
Primipare	14	48.5
Multipare	16	52.5
Prise de poids selon les recommandations		
Recommandé	3	15.2
Mois que les recommandations	26	78.8
Plus que recommandé	1	6.1
Nombre de consultation		
1à3	16	51.5
>4	14	48.5
Antécédent de faible poids à la naissance		
Oui	0	0
non	30	100
Antécédent de prématurité		
Oui	4	18.2
Non	26	81.8
Antécédent d'avortement		
Oui	4	18.2
Non	26	81.8
Stress prénatale		
Issue de grossesse	6	18.2
Non	14	48.5
Problème familiaux	10	33.3

II.2.4 Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques maternelles

Dans ce groupe 75.8% des patientes avaient un âge compris dans l'intervalle 20-34 ans et 60.6% d'entre elles présentant un IMC pré-gravidique entre 18.5 et 24.9.

Notre étude a révélé que la majorité des patientes concernée par le dosage du plomb (93.3%) étaient sans profession et la moitié d'entre elles (46.7) avait un niveau d'instruction moyen. Durant cette enquête 93.3% des patientes affirment ne pas être exposé à la fumée passive du tabac.

Contrairement au groupe 1, plus que la moitié des patientes (60%) de ce groupe vivaient dans une zone rurale avec un niveau socio-économique moyen (76.7%) (Tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques maternelles

Caractéristiques maternelles	N (30)	%
Age		
<20	1	3.0
20-34	25	75,8
≥35	4	12,1
IMC Pré-gravidique		
≤18.5	1	3.0
18.5-24.9	20	60.6
25.0-30.0	8	24.2
>30.0	1	3.0
Niveau d'instruction de la femme		
Moyen	14	46.7
Secondaire/universitaire	6	20.0
Illettré primaire	10	30.3
Profession		
Non	28	93.3
Employée	1	3.3
Commerçant	1	3.3
Tabagisme passive		
Oui	2	6.7
Non	28	93.3
Lieu de résidence		
Urbain	12	40.0
Rurale	18	60.0
Niveau socio-économique		
Bas	7	23.3
Moyen	23	76.7

II.2.5 Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Notre étude a révélé que l'âge gestationnel le plus représenté dans ce groupe se situe dans l'intervalle 32-37 SA (60.6%) et la moitié des patientes (57.5%) de ce groupe sont multipares.

Concernant la prise de poids durant la gestation, 57.6% des patientes avaient une prise de poids inférieur aux recommandations.

Pour ce qui est des antécédents de naissance prématurée, de faible poids ou d'avortement, la majorité des gestantes n'avaient pas d'antécédents (90%, 86.7% et 70% respectivement) et les nouveaux nés de ce groupe étaient majoritairement des garçons (60.6%) avec un poids de naissance inférieur à 2500g (Tableau 11).

Tableau 11 : Répartition des patientes du groupe 2 selon les caractéristiques gestationnelle et fœtales

Caractéristiques gestationnelles et fœtales	N (30)	%
Age gestationnel SA		
27 - 31	10	30.3
32 – 37	20	60.6
Intervalle inter génésique		
12-24 mois	6	18.2
>24mois	13	39.4
G1	11	33.3
Poids nouveau-né		
<2500g	21	63.6
≥2500g	9	27.3
Sexe		
Garçon	20	60.6
Fille	10	30.3
Parité		
Primipare	11	33.3
Multipare	19	57.5
Prise de poids selon les recommandations		
Recommandé	6	18.2
Mois que les recommandations	19	57.6
Plus que recommandé	5	15.2
Nombre de consultation		
1à3	23	69.7
>4	5	15.2
<1	2	6.1
Antécédent de faible poids à la naissance		
Oui	4	13.3
non	26	86.7
Antécédent de prématurité		
Oui	3	10
Non	27	90
Antécédent Avortement		
Oui	9	30.0
Non	21	70.0
Stress prénatale		
Issue de grossesse	5	16.7
Non	21	70.0
Problème familiaux	4	13.3

II.2.6 Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques maternelles

Dans le groupe de patientes concernées par le dosage du mercure, la moitié d'entre elles avait un âge compris entre 20 et 34 ans et l'autre moitié avait un âge supérieur à 35 ans (50%).

Le niveau d'instruction le plus représenté dans ce groupe était le secondaire/universitaire avec 70%, sachant que la majorité des patientes étaient sans profession (90%), résident dans une zone rurale (60%) avec un niveau socio-économique moyen (70%). 50% des patientes de ce groupe étaient exposé à la fumée passive.

Concernant le stress prénatale, 50% des patientes ont révélé n'avoir subi aucun stress, 30% s'inquiétant sur le devenir de leur grossesse et 20% ayant souffert de problèmes familiaux (Tableau12).

Tableau 12 : Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques maternelles

Caractéristiques maternelles	N (10)	%
Age		
20-34	5	50
≥35	5	50
IMC		
≤18.5	1	10.0
18.5-24.9	3	30.0
25.0-30.0	4	40.0
>30.0	2	20.0
Niveau d'instruction de la femme		
Moyen	2	20.0
Secondaire/universitaire	7	70.0
Illettré primaire	1	10.0
Profession		
Non	9	90.0
Employée	1	10.0
Tabagisme passive		
Oui	5	50.0
Non	5	50.0
Stress prénatale		
Issue de grossesse	3	30.0
Non	5	50.0
Problème familiaux	2	20.0
Lieu de résidence		
Urbain	4	40.0
Rurale	6	60.0
Niveau socio-économique		
Bas	3	30.0
Moyen	7	70.0

II.2.7 Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Dans ce groupe 60% des femmes avaient un âge gestationnelle situé entre 32 et 37 SA et avec une prise de poids moins que les recommandations, la majorité d'entre elles était multipare (70%).L'étude a révélé également que 30% de ces patientes avaient des antécédents de naissance prématurée et d'avortement ,20% d'entre elles avaient des antécédents de naissance avec un faible poids. Les nouveaux nés dans ce groupe étaient autant du sexe masculin que du sexe féminin avec (90%) ayant un poids inférieur à 2500 (Tableau 13).

Tableau 13 : Répartition des patientes du groupe 3 selon les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Caractéristiques gestationnelles et fœtales	N (10)	%
Age gestationnel SA		
27 - 31	4	40.0
32 – 37	6	60.0
Intervalle inter génésique		
12-24 mois	3	30.0
>24mois	4	30.0
G1	3	30.0
Poids nouveau-né		
<2500g	9	90.0
>=2500g	1	10.0
Sexe		
Garçon	5	50.0
Fille	5	50.0
Parité		
Primipare	3	30.0
Multipare	7	70.0
Prise de poids selon les recommandations		
Recommandé	4	40.0
Mois que les recommandations	6	60.0
Nombre de consultation		
1à3	3	30.0
>4	7	70.0
Antécédent de faible poids à la naissance		
Oui	2	20.0
non	8	80.0
Antécédent de prématurité		
Oui	3	30
Non	7	70
Antécédent d'avortement		
Oui	3	30.0
Non	7	70.0

II.2.8 Concentrations du Cadmium, du Plomb et du Mercure dans le sang de cordon ombilical

Le dosage des trois métaux lourds (Cd, Pb et Hg) dans le sang de cordon ombilical des nouveaux nés prématurés, a révélé les concentrations suivantes :

Les concentrations de plomb comprises entre 0 et 75 µg / L (moyenne ± écart type : 18,97 ± 14,22 µg / L), le cadmium entre 0 et 0,4 µg / L (moyenne ± écart type : 0,26 ± 0,07 µg / L), les concentrations de mercure variaient entre 0 et 9 nmol / L (moyenne ± écart type : 6,20 ± 1,64nmol / L) (Tableau 14).

Tableau 14 : Distribution des concentrations du Cadmium, du Plomb et du Mercure dans le sang de cordon ombilical

Concentrations Métaux lourds	N (%)	Valeurs de référence	Moyenne ± écart type
Cadmium µg/L (LOD) 0.2 µg/L	N (30)		
<0.2	8 (27%)	< 1.0 µg/l	0.26±0.07µg/L
0.2	11 (37%)		
0.3	7 (23%)		
0.4	4 (13%)		
Plomb µg/L (LOD) 1 µg/L	N (30)		
<25	24 (80%)	< 25µg/l	18.97 ± 14.22µg/L
25-50	5 (17%)		
>50	1 (3%)		
Mercure nmol/L (LOD) 5nmol/L	N(10)		
<5	5 (50%)	< 100 nmol/L	6.20±1.64nmol/L
5-6	4 (40%)		
9	1 (10%)		

LOD : limite de détection

II.2.9 Association métaux lourds et caractéristiques maternelles, gestationnelles et foetales

II.2.9.1 Relations entre le Cadmium et les différentes caractéristiques des patientes

Pour les différentes caractéristiques maternelles, gestationnelles et foetales et leurs relations avec la concentration de cadmium les analyses statistiques n'ont pas évoqué de résultats

statistiquement significatif, les niveaux de cadmium ne présentent pas de différence majeure entre les différentes caractéristiques des patientes ($P>0.05$) (Tableau 15 a/15b).

En outre il apparaît dans ce groupe de patientes que les concentrations de cadmium dans le sang de cordon restent très faibles voire à l'état de traces.

Tableau 15-a : Répartition des concentrations moyenne du Cadmium en relation avec les caractéristiques maternelles

Caractéristiques maternelles	N	Concentration de Cadmium Moyenne \pm écart type	P
Age			
20-34	19	,26 \pm ,076	0,81
≥ 35	2	,25 \pm ,070	
IMC			
$\leq 18,50$	4	,30 \pm ,08	0,47
18,51 - 24,90	11	,25 \pm ,06	
25,00 - 30,00	4	,22 \pm ,05	
$>30,00$	2	,30 \pm ,14	
Niveau d'instruction			
Moyen	5	,22 \pm ,04	0,36
Secondaire/universitaire	9	,27 \pm ,08	
Illettrée primaire	7	,27 \pm ,07	
Profession			
Cadre	1	0,3	0,44
Non	18	,26 \pm ,07	
Employée	2	,20 \pm ,00	
Tabagisme passive			
Oui	11	,26 \pm ,08	0,91
Non	10	,26 \pm ,06	
Lieu de résidence			
Urbain	11	,24 \pm ,052	0,29
Rurale	10	,28 \pm ,091	
Niveau socioéconomique			
Bas	6	,28 \pm ,075	0,55
Moyen	14	,25 \pm ,075	
Elevé	1	,20 \pm	

Tableau 15-b : Répartition des concentrations moyenne du Cadmium en relation avec les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Caractéristiques gestationnelles et fœtales	N	Concentration de Cadmium Moyenne ± écart type	P
Age gestationnel			
27 - 31	8	,25±,07	0.57
32 - 37	13	,26±,07	
Poids			
<= 2500	14	,25±,07	0.68
>2500	7	,27±,07	
Sexe			
Garçon	17	,27±,07	0.27
Fille	4	,22±,05	
Parité			
Primipare	10	,25±,07	0,49
Multipare	11	,27±,07	
Intervalle inter gènesique			
G1	10	,25±,07	0.70
12-24 mois	5	,26±,08	
>24mois	6	,28±,07	
Prise de poids			
Recommandé	2	,25±,07	0.68
Moins que recommandé	18	,26±,07	
Nombre de consultation			
1 à 3	11	,26±,06	0,91
>4	10	,26±,08	
Antécédent de prématurité			
Oui	4	,27±,09	0,7
Non	17	,25±,07	
Antécédent d'avortement			
Oui	4	,30±,08	0,26
Non	17	,25±,07	
Stresse prénatale			
Issue de grossesse	6	,26±,081	0,98
Non	10	,26±,069	
Problème familiaux	6	,26±,089	

II.2.9.2 Relations entre la Plombémie et les différentes caractéristiques des patientes

Dans ce groupe de patientes une différence statistiquement significative a été retrouvée entre le taux de plomb et l'âge maternel ($P < 0.001$), en effet les patientes dont l'âge était ≤ 20 ans avait un taux plus élevé (Tableau 16 a).

Il apparait également que les femmes défavorisées avec un statut socio-économique bas présentaient des taux de plomb plus élevés ($28 \mu\text{g/l}$) comparativement à celles avec un statut moyen ($16 \mu\text{g/l}$) avec une différence statistiquement significative ($P = 0,05$) (Tableau 16 a).

Bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives pour l'ensemble des caractéristiques des patientes et les concentrations de plomb (Tableau 16 b), on retient dans ce groupe des taux élevés de plomb allant jusqu'à $73.3 \mu\text{g/l}$ chez l'une des patientes (tableau 16 a).

Tableau 16-a : Répartition de la plombémie moyenne en relation avec les caractéristiques maternelles

Caractéristiques maternelles	N	Concentration de Plomb Moyenne \pm écart type	P
Age			
20-34	25	16,54 \pm 9,99	<0.001
≥ 35	4	20,57 \pm 11,01	
≤ 20	1	73,30	
IMC			
$\leq 18,50$	1	10,20	0,94
18,51 - 24,90	20	19,21 \pm 4,99	
25,00 - 30,00	8	19,45 \pm 14,73	
$> 30,00$	1	19,00	
Niveau d'instruction			
Moyen	14	17,04 \pm 11,38	0,5
Secondaire/universitaire	6	16,20 \pm 6,25	
Illettrée primaire	10	23,33 \pm 20,28	
Profession			
Non	28	18,82 \pm 14,60	0,77
Employée	1	13,80	
Commerçant	1	28,20	
Tabagisme passive			
Oui	19	17,54 \pm 9,93	0,48
Non	11	21,43 \pm 19,96	
Lieu de résidence			
Urbain	12	18,61 \pm 6,97	0,91
Rurale	18	19,20 \pm 17,71	
Niveau socioéconomique			
Bas	7	28,14 \pm 22,05	0,05
Moyen	23	16,17 \pm 9,96	

Tableau 16-b : Répartition de la plombémie moyenne en relation avec les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Caractéristiques gestationnelles et fœtales	N	Concentration de Plomb Moyenne± écart type	P
Age gestationnel			
27 - 31	10	19,14±11,35	0,96
32 - 37	20	18,88±15,74	
Poids			
<= 2500	21	16,11±10,04	0,09
>2500	9	25,62±20,26	
Sexe			
Garçon	20	19,77±15,94	0,67
Fille	10	17,37±10,56	
Parité			
Primipare	12	20,78±18,37	0,42
Multipare	18	16,97±11,19	
Intervalle inter génésique			
G1	11	20,78±18,37	0,326
12-24 mois	6	24,76±14,25	
>24mois	13	14,76±9,18	
Prise de poids			
Recommandé	6	25,78±26,31	0,312
Moins que recommandé	19	18,49±9,88	
Plus que recommandé	5	12,60±6,44	
Nombre de consultation			
1 à 3	23	19,54±15,53	0,3
>4	7	11,96±3,98	
Antécédent de faible poids			
oui	4	15,27±13,34	0,58
non	26	19,53±14,52	
Antécédent de prématurité			
Oui	3	15,30±7,85	0,64
Non	27	19,37±14,81	
Antécédent d'avortement			
Oui	9	16,71±12,78	0,57
Non	21	19,93±14,99	
Stresse prénatale			
Issue de grossesse	5	14,64±9,34	0,63
Non	21	19,03±15,77	
Problème familiaux	4	24,05±10,80	

II.2.9.3 Relations entre le Mercure et les différentes caractéristiques des patientes

Dans ce 3^{ème} groupe concerné par le dosage du mercure, les analyses statistiques ont révélé une différence statistiquement significative entre les taux de mercure et le poids des nouveaux nés (P=0.012) (Tableau 17 b).

Les patientes avec des antécédents d'avortement présentaient un taux de mercure plus élevé comparativement aux autres avec une différence statistiquement significative (P=0.012) (Tableau 17 b).

Bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives pour le reste des caractéristiques, il apparaît que les patientes avec un stress prénatal sur l'issue de grossesse avaient des taux de mercure plus élevé (1.8nmol/l) en comparaison avec le reste des patientes mais sans différence significative (Tableau17 a). Un échantillon plus élevé pour le dosage du mercure permettrait en perspectives d'affiner ces résultats.

Tableau17-a : Répartition des concentrations moyenne de Mercure en relation avec les caractéristiques maternelles

Caractéristiques maternelles	N	Concentration de Mercure Moyenne± écart type	P
Age			
20-34	3	1,33±,42194	0.51
≥35	2	1,10±,14142	
IMC			
18,51 - 24,90	2	1,10±,14	0,51
25,00 - 30,00	3	1,33±,42	
Niveau d'instruction			
Moyen	2	1,40±,57	0,45
Secondaire/universitaire	1	1,13±,11	
Illettrée primaire	2	1,24±,33	
Lieu de résidence			
Urbain	2	1,50±,43134	0,16
Rurale	3	1,06±,11547	
Niveau socioéconomique			
Bas	2	1,40±,572	0,45
Moyen	3	1,13±,115	

Tableau 17-b : Répartition des concentrations moyenne de Mercure en relation avec les caractéristiques gestationnelles et fœtales

Caractéristiques gestationnelles et fœtales	N	Concentration de Mercure Moyenne± écart type	P
Age gestationnel			
27 - 31	3	1,13±,11	0.45
32 - 37	2	1,40±,57	
Poids			
<= 2500	4	1,10±,115	0.012
>2500	1	1,8100	
Sexe			
Garçon	2	1,50±,43	0.169
Fille	3	1,06±,11	
Parité			
Primipare	2	1,40±,57	0,45
Multipare	3	1,13±,11	
Intervalle inter génésique			
G1	2	1,40±,57276	0.785
12-24 mois	1	1,2	
>24mois	2	1,10±,14142	
Prise de poids			
Recommandé	2	1,10±,14	0.51
Moins que recommandé	3	1,33±,42	
Nombre de consultation			
1 à 3	1	1	0,49
>4	4	1,30±,35	
Antécédent de faible poids			
oui	2	1,10±,14	0,51
non	3	1,33±,42	
Antécédent de prématurité			
Oui	1	1,2	0,91
Non	4	1,25±,38	
Antécédent d'avortement			
Oui	1	1,81±	0,012
Non	1	1,10±,11	
Stresse prénatale			
Issue de grossesse	1	1,81±	0,09
Non	2	1,10±,141	
Problème familiaux	2	1,10±,141	

II.2.10 Corrélation entre métaux lourds et caractéristiques des patientes

L'étude des corrélations entre les concentrations des métaux lourds dans le sang de cordon et les caractéristiques des patientes a révélé l'existence d'une corrélation directe hautement significative entre les concentrations de plomb dans le cordon et l'âge gestationnel ($R= 0,43$; $P = 0,017$) (Figure32).

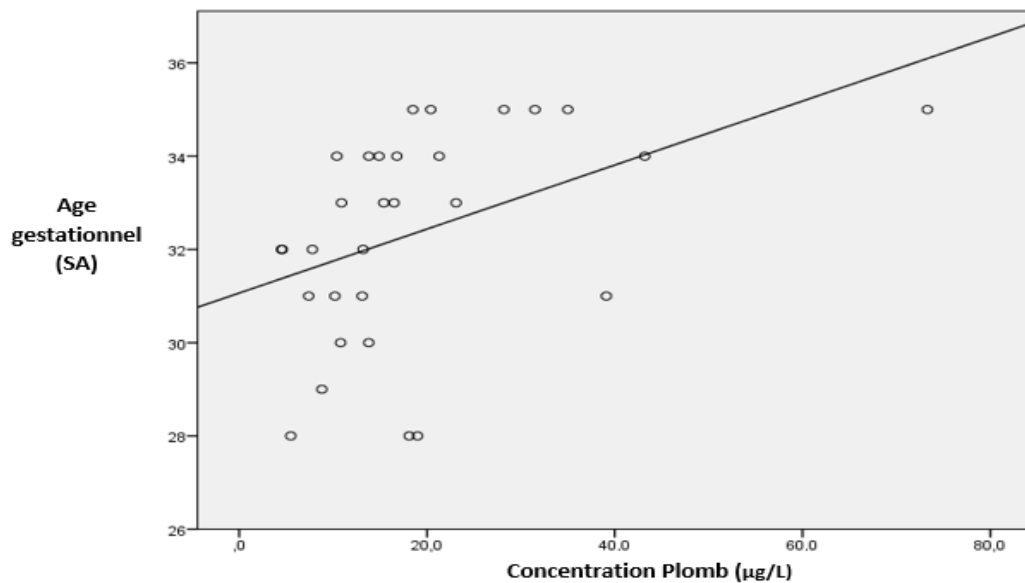


Figure 32 : Corrélation entre les concentrations du Plomb et l'Age gestationnel

De plus, une corrélation claire a été établie entre la concentration de cadmium dans le cordon ombilical et le poids à la naissance ($R= 0,26$) (Figure33).

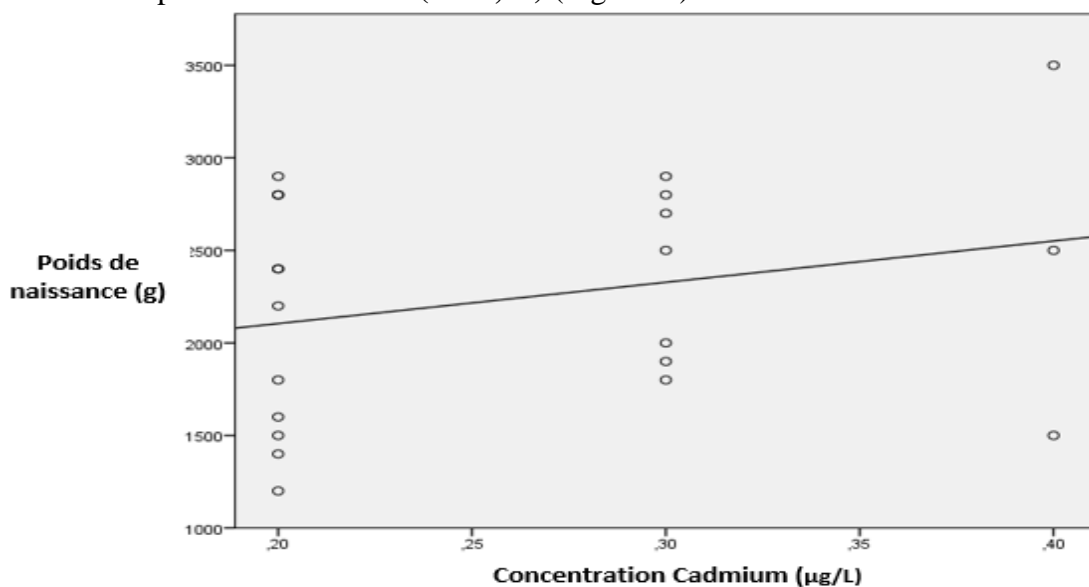


Figure 33 : Corrélation entre les concentrations du cadmium et le poids de naissance

En finale, nous avons constaté que l'âge gestationnel et le poids à la naissance étaient inversement corrélés à la concentration de mercure dans le cordon ($R = 0,44$ et $R = 0,57$; respectivement). (Figure34, 35)

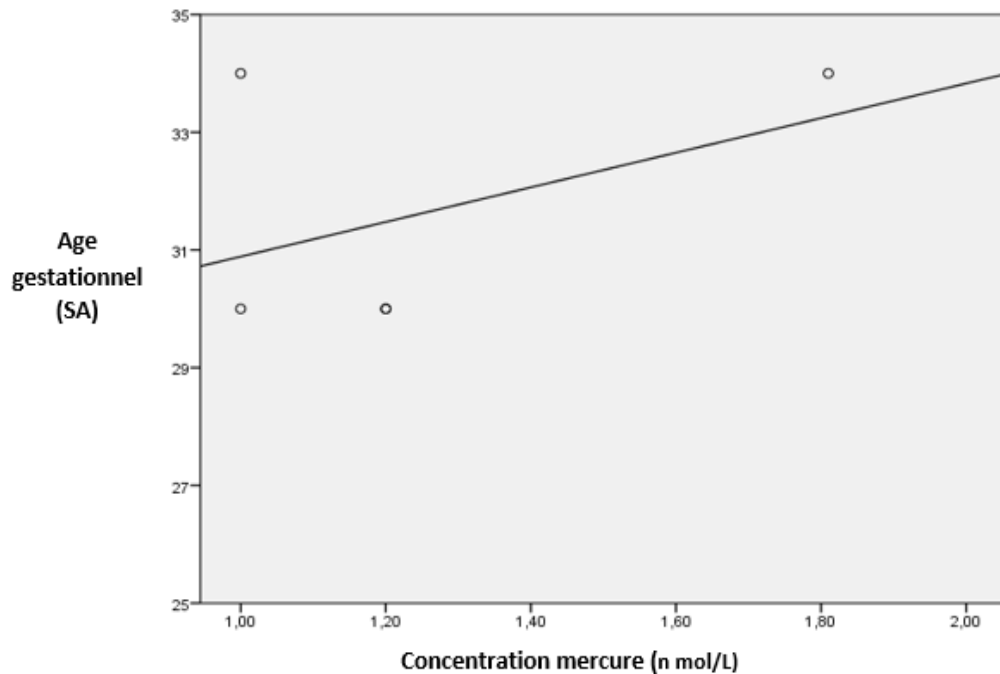


Figure 34 : Corrélation entre les concentrations de Mercure et l'âge gestationnel

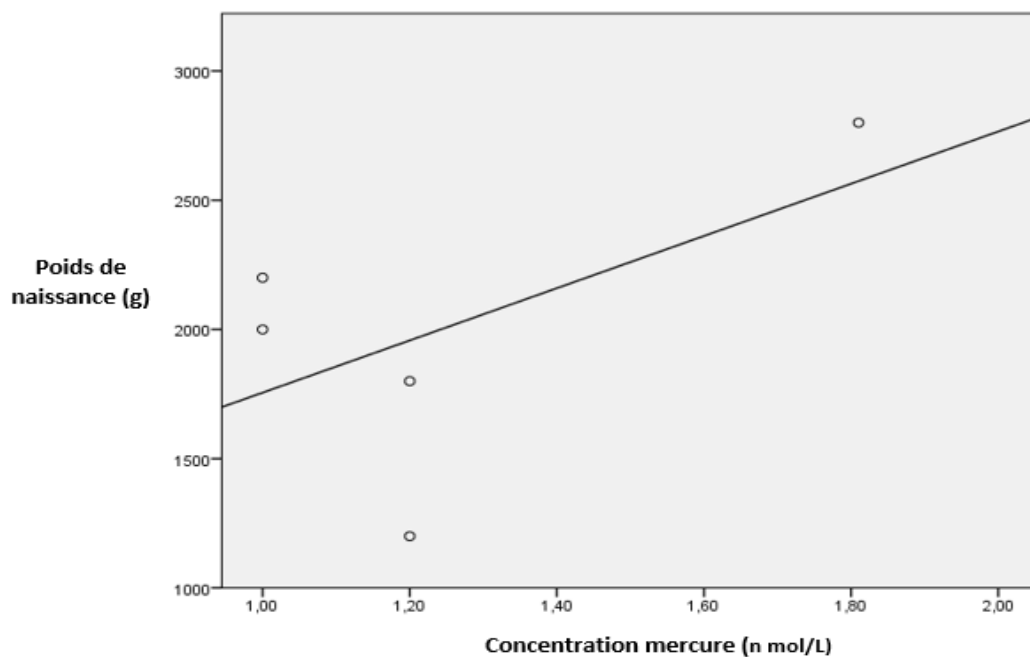


Figure 35 : Corrélation entre les concentrations de Mercure et le poids de naissance

Discussion Générale

Durant la période de l'étude, nous avons enregistré un totale de 1710 naissances. Sur les 1640 nouveau-nés admis à l'unité de néonatalogie durant la première étude, l'incidence de la prématurité était de 29% et ce dans les deux villes. Ce taux est supérieur à celui rapporté par une précédente étude dans la région d'Oran menée entre 2003–2007 ou le taux était de 7% (**Heroual et al., 2014**).

Ces résultats ne correspondent pas à ceux trouvés par Amri et al en Tunisie (5.2%) (**Amri et al., 2008**) et ceux rapportés par le Centre national de référence en Néonatalogie à Rabat au Marco (8%) (**Barkat et al., 2004**). Elle reste également loin supérieur des taux retrouvés en Europe et d'autre pays développés (5 et 9%) (**Europeristat, 2008**) ou au Etats Unis d'Amérique ou le taux d'accouchement prématuré était de 12-13% en 2006 (**Hamilton et al., 2006**).

Ces chiffres rejoignent les conclusions faites par l'OMS selon lesquelles les taux de prématurité sont élevés dans les pays sous-développés et en voie de développement (**OMS, 2010**).

Ceci s'explique par le manque d'infrastructures, de personnel entraîné et de suivi rigoureux des grossesses dans les hôpitaux dans ces pays. Toutes fois, le calcul du taux de prématurité dans les pays en voie de développement, se heurte à un certain nombre de difficultés à savoir la rareté des statistiques sanitaires récentes. Et lorsque ces données sont disponibles, elles concernent souvent les statistiques hospitalières ne reflétant pas le nombre réel de naissances.

Dans notre étude on a recensé 422 filles contre 376 garçons à Oran ce qui donne un sex-ratio de **1.12** ; et 428 filles contre 412 garçons à SBA ce qui donne un sex-ratio de **1.03**, mais sans différence statistiquement significative.

De même, Tietche avaient trouvé 50,7% des filles contre 49,3% de garçons parmi les prématurés (**Tietche et al., 1994**). Diagne, en 2000, a retrouvé une prédominance du sexe féminin avec un sex-ratio de 1,22 mais sans différence statistiquement significative entre le sexe et la prématurité (**Ndiaye, 2005**).

Par contre, Ugochukwu et al, au Nigéria, avaient remarqué plus de garçons prématurés que de filles avec un sex-ratio de 1/1,5 sans différence significative (**Ugchukwn et al., 2002**).

Ntonya et al n'avaient pas trouvé de différence significative entre la prématurité et le sexe (Ntonya et al., 2005). Donc, la variation du sex-ratio diffère selon les études mais sans différence statistiquement significative.

La prématurité moyenne (33 à 37 SA) prédominait dans notre étude, avec 378 cas soit 47.25% à Oran et 391 cas soit 46.54% à SBA. Suivie par la grande prématurité (28 à 32SA) représentée par 83 cas à Oran (10.37%) 87 cas à SBA (10.35%).

On remarque par ailleurs que la très grande prématurité (<28 SA) est faiblement représentée avec 3.12% à Oran et 1.07% à SBA.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature, en effet Moutandou-Mboumba et al avaient retrouvé que la majorité des prématurées avaient un âge gestationnel compris entre 34 et 36 SA (Moutandou-Mboumba et al., 1999), ainsi que Barros et al au Brésil (Barros et al., 2008). Par contre dans une étude marocaine, l'âge gestationnel moyen était de 33SA et la grande prématurité (28-32SA) était majoritaire (Behri, 2001).

Concernant le poids de naissance, dans la présente étude la majorité des nouveaux nés étaient de poids supérieur à 2700 g et les poids les plus faibles se retrouvaient entre 28 et 32SA. Cette constatation diffère de celle de Ugochukwu et al, au Nigeria, qui avaient trouvé que la majorité des prématurés, soit 46,6%, naissaient avec un poids qui variait de 1500 à 1990g (Ugchukwn et al., 2002) et les plus faibles taux concernaient les extrêmes petits poids avec 8,3% avec un poids médian de 1500g. Velaphi et al avaient trouvé également un poids médian de 1180g pour un AG moyen de 30SA (Velaphi et al., 2005).

La relation entre le poids de naissance et l'âge gestationnel est proportionnelle car la majorité des prématurés naissent dans la tranche de la petite prématurité et les poids de naissance correspondaient à cet intervalle.

Facteurs de risques maternels

Il n'est plus à démontrer que l'âge maternel est un facteur déterminant de la poursuite de la gestation jusqu'à son terme. Les résultats statistiques de notre étude ont fait apparaître que la majorité des femmes avait un âge compris entre 20 et 40 ans avec un âge moyen de 30 ans. De plus aucune relation statistiquement significative entre l'âge des mères et l'âge gestationnel n'a pu être prouvé ($P=0.309$).

Selon Ancel PY et d'autres auteurs l'âge maternel tardif aurait un effet marqué sur la prématurité, cela s'explique par le risque accru de complications pendant la grossesse quand l'âge est élevé pouvant conduire à l'interruption médicale de la grossesse (Ancel et al., 1999).

Toutefois, ce constat n'est pas partagé par tous les auteurs (Foix-L'hélias et al., 2000).

D'autres études rapportent en plus de l'âge maternel tardif, que les parturientes d'âge précoce constituent aussi un groupe à risque. C'est le cas de l'étude togolaise, où ces facteurs sont très significativement associés à la prématurité (Balaka et al., 2002). Dans notre enquête, 5.68% des prés -termes avaient une mère d'âge précoce et 9.28% d'âges tardifs.

Notre étude n'a pas pu mettre en évidence un rapport entre la prématurité et l'activité maternel ($P=0.804$). Selon nos résultats l'âge gestationnel moyen pour les trois catégories d'activité est de 36 SA. Ceci peut s'expliquer par le fait que les dossiers d'hospitalisations des pré-termes n'apportaient pas de renseignements sur ce sujet. Cependant c'est un facteur très souvent cité dans la littérature. D'ailleurs Balaka B, dans son étude au Togo, a montré que 29% des mères ayant une activité physique excessive accouchent de prématuré avec un Khi deux de Pearson très significatif ($<0,003$) (Balaka et al., 2002).

Concernant la parité l'analyse statistique a révélé une relation statistiquement significative entre l'âge gestationnel et ce paramètre ($P=0.002$). En effet l'âge gestationnel est bien plus réduit chez les femmes multipares avec une moyenne de 35 SA comparé à des moyennes de 36 SA chez les nullipares et les primipare. Ceci a été confirmé par l'étude de Balaka au Togo (Balaka et al., 2002).

Cependant une étude française portant sur les facteurs de risque de la prématurité dans laquelle 38,1% des pré-termes de la série étaient nés de mère primipare, avec un Khi deux de Pearson très significatif (0,005), a démontré que la primiparité est un facteur de risque significativement lié à la prématurité (Foix-L'hélias et al., 2000).

Pour ce qui est des facteurs obstétricaux durant la grossesse, Les pathologies telles l'éclampsie, RPM, RCIU ou les MAP et MIU étaient statistiquement liées à la prématurité dans cette étude. La RPM représentait (24.03%) à Oran et (42.88%) à Sidi Bel Abbes des pathologies maternelles. La relation entre la rupture prématuré des membranes et la prématurité a été démontré dans la littérature. Amri dans l'étude tunisienne rapporte dans 24,8 % des cas, l'association de la prématurité à une rupture prématurée des membranes (**Amri et al., 2004**)

Au Pakistan, la RPM représentait 16% et était plus présente chez les prématurés de 30-35SA avec 43,5% des cas (**Nazar et al., 2007**). Cependant d'autres auteurs tels que Etuk et al n'avaient trouvé aucun lien entre la prématurité et la RPM (**Etuk et al., 2005**).

En effet La RPM est très prédictive d'accouchement prématuré quand elle survient avant terme. Plusieurs revues de la littérature place les infections cervico-vaginales au premier rond. La vaginose bactérienne, les infections à *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, streptocoque B et gonocoque ont été plus particulièrement décrites (**Kimberlin et Andrews, 1998**).

Selon Medina et al, la RPM complique environ 3% de grossesses et conduit à 1/3 de naissances prématurées. La RPM augmente le risque de prématurité et aboutit à un nombre de complications périnatales et néonatales incluant 1-2% de risque de décès foetal (**Medina et al., 2005**).

La menace d'accouchement prématurée et la mort intra utérin (MAP et MIU) dans notre étude sont associées à la prématurité avec 42.68% à Oran et 31.77% à Sidi Bel Abbes, tout comme Balaka et al au Togo (**Balaka et al., 2002**), en Caroline du Nord, McPheeters et al avaient trouvé que 38% des 284 femmes qui avaient été hospitalisées pour menace d'accouchement prématurée avaient accouché prématurément (**McPheeters et al., 2005**).

La pré éclampsie/éclampsie est une complication majeure de la toxémie gravidique, c'est une situation obstétricale grave et constitue la deuxième cause de mortalité maternelle. Dans cette enquête on a recensé 19.49% des cas à Oran et 11.97% de cas à Sidi Bel Abbes. Les résultats statistiques obtenus en faveur d'une association entre cette complication et la prématurité corroborent avec ceux de la littérature, au Congo, Buambo-bamanga et al avaient trouvé une fréquence de 0,58% d'éclampsie et 38,2% des patientes avaient accouché prématurément (28,7% de 33 à 36SA, 9,5% de 28 à 32SA) (**Nagbale et al., 2009**).

D'autres auteurs ont révélé l'implication de la pré éclampsie ou l'éclampsie dans la prématurité (**Aquirre et al., 2008**). Contrairement à nos résultats, Etuk et al n'avaient trouvé aucun lien entre l'éclampsie et la prématurité (**Etuk et al., 2005**) de même que Ndiaye et al (**Ndiaye et al., 2006**).

Concernant le suivi de la grossesse, l'enquête a révélé une relation statistiquement significative entre le poids gestationnel et le suivi de grossesse ($P=0.001$). En effet l'âge gestationnel était bien plus réduit chez les femmes avec une grossesse mal ou non suivie (35 SA). Ces résultats sont en accord avec ceux de Blondel qui a démontré que la surveillance insuffisante de la grossesse était un facteur très lié à la prématurité, elle résulte de l'inexistence d'un système de soins périnataux et d'un environnement social très défavorable (**Blondel et al., 1998**).

Dans les pays développés, Il y a une bonne prise de conscience quant à la surveillance des grossesses si bien que la primipare de faible revenu, la gestante de moins de 20 ans et celle de faible niveau d'études ne sont plus à haut ; cela, grâce à une éducation, une protection sociale et un système de soins périnataux rigoureux (**Foix-L'heliass et al., 2000**).

En effet, en France en 2005, un minimum de 4 consultations prénatales est retrouvé chez 95,5% des parturientes. Dans notre échantillon, seulement 72.25% des prés –termes sont issus de grossesses présumées suivies, et la qualité du suivi n'a malheureusement pas été précisée dans les leurs dossiers. Le pourcentage de grossesse non ou mal suivi de 27.74% demeure assez élevé pour susciter de l'intérêt (**AUDIPOG, 2008**).

Les mauvaises conditions socioéconomiques, la provenance d'un milieu défavorisé, l'origine rurale sont tous des facteurs pourvoyeurs de prématurité tout comme le stress physique et psychologique (**Benbassa et al., 2004**)

Le niveau socioéconomique de la mère a été jugé bas dans 31,1 % des cas dans l'étude Tunisienne (**Vollenweider et al., 2004**) et dans 70,8% des cas de notre étude soit plus du double. Ces taux sont suffisamment élevés pour être pris en compte et considérés comme déterminant dans la survenue de la prématurité.

Notre étude n'a pas pu mettre en évidence un rapport entre la prématurité et les le lieu de résidence malgré son implication dans la survenue de la prématurité rapportée par la littérature ($P = 0.849$) (**HCSP, 2013**) ; (**Foix-L'hélias et al., 2000**).

Des associations significatives entre l'exposition au tabac et la prématurité ont été rapportées dans notre étude ($P=0.0001$). Pour les deux groupes étudiés le tabagisme active et passive, l'âge gestationnel moyen était de 35SA comparé au tabagisme négative. Ces résultats corroborent avec ceux de la littérature, plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque de naissance avant terme en association avec l'exposition au tabagisme passif quantifié par un bio marqueur d'exposition (**Kharrazi et al, 2004**).

De plus des associations significatives entre la consommation de tabac et la grande prématurité ont été rapportées (**Ancel et al., 1999**), Dans l'étude de Kramer, 30 % des femmes qui ont accouché avant 32 semaines étaient fumeuses contre 20 % chez les femmes qui ont accouché à terme (**Kramer et al., 2000**).

L'association du tabagisme à la rupture prématurée des membranes, aux hémorragies de la grossesse et au travail spontané a fait l'objet de mises au point et ne fait plus guère de doute (**Burguet et Agnani, 2003**)

Cependant ces résultats ne sont pas toujours retrouvés car l'estimation des expositions est délicate : les questionnaires ont une certaine efficacité pour identifier qualitativement les situations d'exposition les plus élevées ; les dosages urinaires sont limités par la courte demi-vie de la cotinine, métabolite de la nicotine, chez la femme enceinte, où elle est de l'ordre de 9 heures, contre 19 heures chez l'homme adulte (**ST Helen et al., 2012**).

Facteurs de risques fœtaux.

Les grossesses multiples tiennent une place importante parmi les facteurs de risque de la prématurité ; en effet le risque de grande prématurité est multiplié par un facteur de 5 à 15 (**AUDIPOG, 2008**). Dehan M rapporte que 25 % des prématurés sont des jumeaux (**Dehan, 2002**).

Dans notre étude le pourcentage le plus élevé de grossesses multiples, a été retrouvé chez les prématurés (83.33%) à Oran et (78.66%) à Sidi Bel Abbes, avec une différence statistiquement significative. En Occident, les taux de grossesses gémellaires sont tout aussi

élevés : 86% en France (**Vaksmann et al., 1990**). Schaf et al, au Pays-Bas, déclarait dans son étude, que le risque de prématurité augmentait significativement dans les grossesses gémellaires (**Schaf et al., 2011**).

D'autres auteurs ont retrouvé des taux beaucoup plus faibles en Afrique ; 13,7% au Sénégal, (**Ndeye, 2000**), 17,7% au Togo (**Balaka et al., 2002**). Au Congo. Etuk et al avait retrouvé la gémellité comme facteur de risque de naissance prématurée (**Etuk et al., 2005**). Les diversités ethniques, les facteurs environnementaux et héréditaires expliqueraient la grande différence.

Les malformations congénitales représentent également un facteur de risque non négligeable de travail prématuré surtout spontané (Voyer, 1996). Dans notre enquête la présence de malformations a influencé de manière significative les naissances prématurées, avec (65.21%) à Oran et (82.14%) à Sidi Bel Abbas. Diagne avait retrouvé 2,5% de cas de malformations congénitales (**Ndeye, 2000**).

Les causes de la majorité de ces anomalies ainsi que les mécanismes contribuant à la survenue de la prématurité restent inconnues. Il se pourrait qu'elles résultent de l'interaction entre les facteurs de risque environnementaux et génétiques. Par ailleurs, l'identification de ces facteurs spécifiques modifiables continue de faire l'objet d'une importante recherche et une priorité de santé publique (**Kirby et al., 2009**).

Selon Kase et al, les grossesses associées aux fœtus avec malformations congénitales ont un risque plus élevé de complications pouvant entraîner des accouchements prématurés (**Kase et al., 2007**). Dans notre contexte, elles ne sont pas toujours dépistées au cours de la grossesse ; cela peut être due au diagnostic tardif, au manque d'équipements para cliniques ou au mauvais suivi de la grossesse par la mère.

Dans la 2^{ème} étude prospective, le dosage des métaux lourds a concerné 70 patientes en travail prématuré, réparties en 3 groupes. Les 2 premiers groupes étaient concernés par le dosage du plomb et du cadmium avec 30 patientes dans chaque groupe. Le 3^{ème} groupe composé de 10 patientes était concerné par le dosage du mercure.

La majorité des patientes concernées par le dosage du cadmium avait un âge compris dans l'intervalle 20-34 ans (87.9%) et plus que la moitié de ces patientes avait un IMC pré-gravidique normal (18.5 - 24.9) selon les recommandations de l'IOM (**IOM, 2009**). Ces résultats

corroborent avec ceux retrouvés dans la littérature dans une méta-analyse réalisée en 2010 sur 38 cohortes ne retrouvait pas de différence pour le risque global de prématurité entre les femmes en surpoids ou obèses par rapport aux femmes avec un IMC pré-conceptionnel normal (**McDonald et al., 2010**).

A l'opposé Rahman et al, dans une méta-analyse regroupant 16 études de cohorte prospectives ou rétrospectives, uniquement dans des pays en voie de développement, a retrouvé une petite augmentation du risque global de prématurité pour les femmes avec un IMC < 18,5. Le type de prématurité, spontanée ou induite, n'était pas distingué (**Rahman et al., 2015**).

De plus, d'autres études menées dans des pays développés ont également retrouvé une augmentation du risque de prématurité globale pour les femmes avec un IMC < 18,5. L'interprétation de ces résultats est difficile en raison d'interactions multiples, en particulier avec la parité et l'origine ethnique (**Shaw et al., 2014**).

Les naissances prématurées dans ce groupe ont concerné plus les garçons que les filles (63.6% contre 39.4%) et 60.6% de ces nouveaux nés avaient un poids de naissance inférieur à 2500g.

Pour le reste des caractéristiques maternelles gestationnelles et fœtales, aucune différence significative n'a été retrouvée dans ce groupe.

Dans le groupe de patientes concernées par le dosage du plomb, 75.8% des patientes avaient un âge compris dans l'intervalle 20-34 ans et 60.6% d'entre elles présentant un IMC pré-gravidique normal. Contrairement au groupe 1, plus que la moitié des patientes (60%) de ce groupe vivaient dans une zone rurale avec un niveau socio-économique moyen (76.7%).

Pour ce qui est des antécédents de naissance prématurée, de faible poids ou d'avortement, la majorité des gestantes de ce groupe n'avaient pas d'antécédents (90%, 86.7% et 70% respectivement). Cette constatation s'oppose à la littérature, les antécédents d'avortements tardifs, spontanés ou induits et d'accouchements prématurés sont fortement associés à la grande prématurité dans tous les contextes (**Ancel et al., 1999**) ;(**Lumley, 1993**).

Hoffman et Bakketeig dans leur étude montrent qu'une deuxième grossesse a une forte probabilité de se terminer au même âge gestationnel que la première. Ils confirment l'hypothèse selon laquelle les issues de grossesse ont tendance à se répéter (**Hoffman et Bakketeig, 1984**).

Toutefois, si un antécédent de prématurité ou de fausse couche tardive est une situation à haut risque pour la grossesse ultérieure, il n'est pas directement la cause de la prématurité, mais plutôt le marqueur d'une situation « pathologique » qui se répète ou de la persistance de facteurs de risque (**Prunet et al., 2016**).

Dans le groupe de patientes concernées par le dosage du mercure, la moitié d'entre elles avait un âge compris entre 20 et 34 ans et l'autre moitié avait un âge supérieur à 35 ans (50%).

Le niveau d'instruction le plus représenté dans ce groupe était le secondaire/universitaire avec 70%, sachant que la majorité des patientes étaient sans profession (90%), résident dans une zone rurale (60%).

L'étude a révélé également que 30% de ces patientes avaient des antécédents de naissance prématurée et d'avortement, 20% d'entre elles avaient des antécédents de naissance avec un faible poids.

Concentrations du Plomb, du cadmium et du Mercure dans le sang de cordon ombilical

Même si aucune des mères étudiées n'était activement exposée à des métaux lourds, du plomb a été détecté dans tous les échantillons de sang de cordon confirmant son transfert placentaire. Le Plomb de sang de cordon a été utilisé dans de nombreuses études comme indice d'exposition prénatale au plomb et est considéré comme un prédicteur potentiel du développement de l'enfant (**Gomaa et al., 2002**).

Dans cette étude le dosage du Plomb dans le sang de cordon ombilical des nouveaux nés prématurés, a révélé une concentration moyenne de 18.97 µg / L. Malgré le fait que le présent travail soit parmi les rares enquêtes à s'intéresser aux concentrations de plomb dans le sang de cordon chez les nouveau-nés algériens, plusieurs études menées dans d'autres pays ont montré de telles concentrations dans différentes populations.

En comparant nos résultats avec d'autres pays, la concentration retrouvée dans notre étude est similaire à celle retrouvée par Lucas et al au Canada (16.56 µg / L) (**Lucas et al., 2004**), en Turquie (16.5 µg / L) (**Kirel et al., 2007**); en Belgique (14,7 µg / L) (**Koppen et al., 2006**).

Elle reste cependant, inférieure à celle retrouvée par une étude réalisée en Arabie saoudite qui a révélé une concentration moyenne en plomb dans le sang de cordon de 25 µg /L (**El Saleh et**

al., 2013) ; aussi en Afrique du Sud au sein d'une population urbaine (23,9 µg / L) (**Rollin et al.**, 2009) ; en France (20.5 µg / L) (**Yazbeck et al.**, 2009).

On peut expliquer une partie de cette variation en prenant l'exemple de l'essence sans plomb. Un accord entre 48 pays africains, lors de la conférence de Johannesburg en 2002, a décrété la fin de l'usage de l'essence avec plomb pour janvier 2006. Certains pays d'Afrique, du Moyen-Orient et asiatiques refusent encore l'élimination de l'essence avec plomb (**Smée, 2006**).

Dans ce contexte, nos résultats statistiques ont révélé dans le groupe de dosage du plomb une relation statistiquement significative entre l'âge de la mère et la plombémie ($P < 0.001$), avec des taux plus élevés chez les patientes dont l'âge était ≤ 34 ans. Dans la littérature, on suppose que l'absorption de plomb soit augmentée en présence d'un régime riche en graisses ou de certaines carences, notamment de fer et de calcium, il est supposé que le calcium et le plomb sont en compétition. La fixation osseuse se fait par une réaction d'échange / absorption entre la partie minérale de l'os et le liquide extracellulaire, ainsi le plomb remplace le calcium dans les os des femmes jeunes (**Bismuth et al.**, 2012).

Durant cette enquête on a observé que les femmes défavorisées avec un statut socio-économique bas présentaient des taux de plomb plus élevés (28 µg/l) comparativement à celles avec un statut moyen (16 µg/l) avec une différence statistiquement significative ($P = 0,05$). Ces concentrations sont légèrement supérieures à celles retrouvées dans certains pays développés ce qui pourrait être attribué au fait que notre échantillon d'étude vivait dans la précarité, en raison du faible statut socio-économique et dans les zones rurales avec un environnement contaminé avec du plomb.

Dans ce contexte une étude marocaine rapporte que la plombémie la plus élevée a été enregistrée chez les personnes résidant dans une zone rurale (à base de terre), avec une plombémie moyenne de l'ordre de 76.0 µg/l (**Gouitaa et al.**, 2015). Ce constat confirme celui d'une étude effectuée par le CAPM en 1997 dans la ville de Rabat pour évaluer la prévalence du saturnisme chez les habitants de la région de Rabat, et qui déduisait que les plombémies dans les bidonvilles et les zones rurales sont plus élevées que celles constatées dans les quartiers résidentiels urbains (**Gulson et al.**, 1994)

Ce constat n'est pas particulier au Maroc, la plombémie est d'autant plus élevée que le niveau socio-économique est bas.

Selon la littérature certains facteurs socioculturels peuvent favoriser l'accumulation du plomb dans le sang des femmes vivant dans les zones défavorisées, c'est le cas de l'utilisation du khôl comme produit cosmétique pour les yeux.

De nombreuses observations et études ont établi la relation entre l'utilisation de khôl et des plombémies anormalement élevées.

Au Canada plusieurs cas d'intoxications au plomb ont été rapportés directement avec l'utilisation de khôl chez les enfants ou les femmes enceintes. Des plombémies élevées sont rapportés chez les enfants utilisateurs de khôl, ou chez des enfants dont les mères en utilisent, des cas d'encéphalopathie aiguës sont même rapportés (**Hardy et al., 2004**).

Une autre étude réalisée au sein du département de santé environnement de l'institut de veille sanitaire en France, recherchant les sources inhabituelles d'intoxication au plomb chez la femme enceinte et l'enfant, a révélé que l'utilisation de cosmétiques traditionnels (appelé Surma chez les populations indo-pakistanaïses et khôl en Afrique du Nord) représente l'un des facteurs d'intoxication les plus souvent mis en cause en parallèle avec l'utilisation des vaisselles traditionnelles (Tajines). Les plombémies varient entre 100 et 300 µg/l (**Schapiro et Bretin, 2006**).

Cependant, le plomb joue un rôle physiologique encore inconnu, ainsi toute concentration dans l'organisme pourrait avoir des effets toxiques. En effet, aucune limite de sécurité pour l'exposition au plomb n'a été établie et le seul niveau de plomb dans le sang considéré comme totalement sûr est 0 µg / L (**Chen et Petitti, 1995**).

En revanche, aucune étude n'a été menée chez les utilisateurs réguliers de ce produit cosmétique en Algérie afin d'évaluer le risque accru d'imprégnation au plomb chez cette population hautement exposée, ainsi que d'investiguer les éventuelles sources d'exposition au plomb en Algérie. Ceci marque l'intérêt de notre étude qui s'est consacrée à apporter un éclairage complémentaire sur la plombémie des nouveaux née prématurées.

Les femmes enceintes représentent la population vulnérable à une intoxication au plomb en raison de risque d'hypertension gravidique, d'avortement, de prématurité, ou de malformations congénitales. Chez la femme enceinte, différentes études ont montré que le plomb traverse la barrière trans-placentaire notamment à partir du deuxième trimestre de la grossesse donnant ainsi des plombémies maternelles et des plombémies dans le cordon ombilical à peu près identiques (**silbergled, 1991**).

Le plomb entre en compétition avec le calcium au niveau de l'absorption digestive et la Pbs augmente en cas d'apport calcique insuffisant. Au contraire, la supplémentation en calcium diminue la Pbs, le niveau optimal d'apport calcique est estimé à 1.2g/j Le plomb stocké dans le squelette de la mère est relégué et mobilisé vers le sang maternel à travers le placenta et pendant l'allaitement (**Bismuth et al., 2012**).

Dans notre étude, une corrélation directe hautement significative a été trouvée entre les concentrations de plomb dans le cordon et l'âge gestationnel ($p = 0,017$). La plupart des études les plus récentes portant sur la relation du plomb avec l'âge gestationnel utilisent le sang maternel, le sang de cordon et le placenta. Plusieurs études ont montré une association avec le un petit âge gestationnel (**Shari et al., 2015**).

Le plomb semble entraîner une augmentation de la pression artérielle chez la femme enceinte. En se liant aux cellules du sang, il crée une résistance dans le réseau vasculaire. Il en résulte plusieurs complications, en plus de la prématurité.

Ferguson et al. ont identifié sept études et une revue de la littérature ayant porté sur la question. Les résultats allaient globalement dans le sens d'un excès de risque de prématurité chez les femmes les plus exposées au plomb, mais les auteurs concluaient que ces associations n'étaient observées que dans les populations avec des niveaux d'exposition les plus forts ($> 10 \mu\text{g}/\text{dl}$) et non pour celles ayant des niveaux plus bas « compatibles avec les expositions environnementales actuelles » (**Ferguson et al., 2013**).

Cependant, deux études plus récentes et conduites sur des populations de taille respectable retrouvaient une augmentation du risque d'accoucher prématurément pour des niveaux d'exposition inférieurs à ce seuil de $10 \mu\text{g}/\text{dl}$. Dans l'étude de Taylor et al. ($n = 4\ 285$), les femmes ayant des taux de plombémie supérieurs à $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ pendant la grossesse avaient deux fois plus de risque d'accoucher prématurément (**Taylor et al., 2015**).

Concernant le dosage du cadmium dans le sang de cordon, notre enquête a révélé une concentration moyenne de $0,26 \mu\text{g}/\text{L}$, cette valeur était inférieure à celle rapportée en Arabie saoudite ($0,78 \mu\text{g}/\text{L}$) (**El Saleh et al., 2013**), en France ($0,8 \mu\text{g}/\text{L}$) (**Menai et al., 2012**) et en chine ($0,84 \mu\text{g}/\text{L}$) (**Wang et al., 2008**) mais similaires à celle retrouvée dans la cohorte américaine ($0,18 \mu\text{g}/\text{L}$) (**Sanders et al., 2012**). Cette valeur reste néanmoins cohérente avec celles relevées dans de nombreuses régions ; Népal ($0,29 \mu\text{g}/\text{L}$) (**Parajuli et al., 2012**), OTHA ($0,25 \mu\text{g}/\text{L}$) (**OSHA, 1992**).

En outre, le cadmium (Cd) est un métal lourd toxique omniprésent dans l'environnement (ATSDR, 2012), il pénètre principalement dans le corps humain par ingestion de la nourriture et de la fumer. Les personnes peuvent être exposées via l'air ambiant dans des zones d'émissions industrielles l'exploitation minière, la combustion du charbon, et les déchets ménagers, en particulier lorsque le cadmium est utilisé dans des produits commerciaux, notamment des piles, des pigments, et plastiques (ATSDR, 2012).

Au cours des dernières années, les effets néfastes des faibles quantités de Cd chroniques sur la santé ont fait l'objet de beaucoup d'attention (Satarug *et al.*, 2004), ces effets néfastes et sa toxicité potentielle chez la femme enceinte sont bien connus (Guanet *et al.*, 2010). Les femmes enceintes semblent accumuler plus de Cd que les femmes non enceintes. Le Cd est en grande partie retenu dans le placenta (Vilahur *et al.*, 2015).

Dans ce contexte, les analyses statistiques dans notre enquête n'ont pas évoqué de résultats statistiquement significatif entre les niveaux de cadmium dans le sang de cordon et les différentes caractéristiques maternelles ($P > 0.05$).

Dans la littérature, le tabagisme est une source majeure d'exposition au cadmium, et le taux de Cd dans le sang chez les fumeurs est généralement trois à quatre fois plus élevé que chez les non-fumeurs. Une étude française a ainsi observé un taux de cadmium dosé dans le sang maternel enfin de deuxième trimestre de grossesse supérieur de plus de 50% en moyenne chez les femmes fumeuses comparées aux non fumeuses, une diminution du poids de naissance était observée en association avec les niveaux de cadmium dans l'échantillon de 245 femmes fumant durant la grossesse (Savitz *et Sonnenfeld.*, 1994).

Ces résultats n'étaient pas ajustés sur le nombre de cigarettes fumées et sont donc difficiles à interpréter.

Cette étude, et d'autres études chez des femmes non fumeuses, n'ont pas montré de tendance claire entre exposition maternelle au cadmium pendant la grossesse et indicateurs de croissance fœtale (poids ou taille à la naissance) (Savitz D.A *et Sonnenfeld A.F.*, 1994), ou durée de gestation (Wigle *et al.*, 2008).

Le taux de tabagisme actif chez les femmes algériennes est très difficile à relever pour de nombreuses raisons sociales et religieuses ; Cependant, l'exposition à la fumée secondaire est

populaire et son impact sur le devenir de la grossesse a pu être démontré dans notre précédente étude.

La grossesse est une période critique en termes de toxicité au cadmium et à plusieurs conséquences néfastes telles que la pré éclampsie, le faible poids à la naissance, la prématurité. Dans cette étude, nous avons obtenus une corrélation claire mais non significative entre la concentration de cadmium dans le cordon ombilical et le poids à la naissance.

Des études chez l'animal ont également suggéré que le Cd accumulée dans le placenta pourrait induire une restriction de croissance (**Kippler et al., 2013; Rikans et Yamano, 2000**).

En outre, il a été démontré que le cadmium inhibe l'activité des enzymes 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase, tout en diminuant l'ARNm et la protéine 11- β -HSD2 dans les cellules de trophoblastes humains en culture. La réduction de l'activité de la 11- β -HSD2 dans le placenta est directement associée à la réduction de la croissance intra-utérine (**Murphy et al., 2006**).

Néanmoins certaines études précédentes n'ont suggéré aucune association entre l'exposition maternelle au Cd et la taille à la naissance (**Osman et al., 2000; Zhang et al., 2004**) Odland et al. également n'avait pas trouvé de corrélation significative entre le Cd sanguin maternel et le poids à la naissance chez 148 femmes enceintes en Norvège et 114 femmes enceintes en Russie (**Odland et al., 1999**).

Dans la présente étude aucune corrélation n'a été observé entre les taux de cadmium dans le sang de cordon et le taux de prématurité. Ce constat est similaire à celui rapporté par Odland et Osman (**Odland et al., 1999; Osman et al., 2000**).

Cependant plusieurs études antérieures ont trouvé des associations significatives entre l'exposition prénatale au Cd et l'augmentation du risque de naissance prématurée (**Fagher et al., 1993; Nishijo et al., 2002 ;Johnston et al., 2014**).

En ce qui concerne les niveaux de mercure dans cette étude, la petite taille de l'échantillon n'a pas empêché le calcul de la concentration moyenne. La teneur moyenne en mercure dans le cordon était de 2,24 $\mu\text{g} / \text{L}$. Cette valeur était inférieure à la dose de référence de 5,8 $\mu\text{g} / \text{L}$ établie par la US Environmental Protection Agency (**USEPA, 2007**).

Né au moins en comparaison avec différents pays, nos taux de mercure dans le sang de cordon étaient supérieurs à ceux observés au Canada (Montréal: 0,69 µg / L), en Pologne (0,88 µg / L), en Slovaquie (0,8 µg / L), en Afrique du Sud (1,2 µg / L), en Suède (organique: 1,4 µg / L et inorganique: 0,34 µg / L), Suède (organique: 0,099 µg / L et inorganique: 0,09 µg / L) et en Turquie (0,5 µg / L) (**Al-Saleh et al., 2011**). Ces niveaux élevés pourraient en partie s'expliquer par l'utilisation de plombages d'amalgames dentaires et / ou des produit cosmétiques tels que les crèmes (**Al-Saleh et al., 2011**).

Selon l'évaluation du programme des nations unies pour l'environnement le Hg est omni présent dans l'environnement (**PNUE, 2002**). Une fois déposé, le mercure peut devenir méthylé et donc biologiquement disponible. MeHg se bio amplifie et se bio accumule dans l'environnement, en particulier dans les milieux aquatiques, et en tant que tel il peut être trouvé à des niveaux élevés chez les poissons d'eau douce et marins ainsi que les mammifères marins (**AMAP, 2003**).

Le poisson en tant que source majeur d'exposition au mercure, devrait être exclu dans notre étude car la population consommait rarement du poisson.

Dans ce 3^{ème} groupe concerné par le dosage du mercure, les analyses statistiques ont révélé une différence statistiquement significative entre les taux de mercure et le poids des nouveaux nés (P=0.012). Dans ce contexte Plusieurs études ont signalé une association entre le mercure et le poids à la naissance. Selon Foldspang, le mercure (méthyl mercure) aurait un effet négatif sur la croissance foetale. Cela a été reflété par la diminution du poids moyen à la naissance avec l'augmentation parallèle des concentrations du méthyl mercure (**Foldspang et Hansen, 1990**). Ceci a également été constaté par d'autres auteurs (**Lee et al., 2010; Ramón et al., 2009**).

A ce sujet, des études in vitro ont montré que le mercure peut interférer avec le transfert des nutriments à travers le placenta (**Urbach et al., 1992**). Le mercure a une très grande affinité pour l'hémoglobine foetale (**Jedrychowski et al., 2006**) et le méthyl mercure peut être rapidement transporté dans la circulation sanguine foetale à travers le système porteur d'acide aminé neutre (**Kajiwara et al., 1996**).

Dans cette étude, une relation statistiquement significative a été observée entre l'exposition au mercure et les antécédents d'avortement (P=0.012). Le mercure et ses dérivés franchissent la barrière placentaire. Leurs rôles tératogènes et foeto-toxiques ont été établis. Selon l'OMS, il joue un rôle clé dans la survenue d'avortements spontanés (**OMS, 2003**).

La concentration de mercure dans cette étude était inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids à la naissance. Plusieurs études ont signalé une association entre le mercure et le poids à la naissance (**Foldspang et Hansen, 1990**). Cependant, ces résultats ont été réfuté par Bjerregaard et Hansen dans une analyse ultérieure d'un ensemble de données plus complet affirmant que l'étude manquait de puissance statistique (**Bjerregaard et Hansen, 1996**).

Concernant le niveau de mercure et l'âge gestationnel, quatre études ont utilisé des mesures de mercure dans le sang de cordon et le sang maternel avec des niveaux d'exposition supérieurs à ceux de notre étude et ont montré une association entre le mercure et le petit âge gestationnel (**Shari et al., 2015**).

Une autre équipe s'est également penchée sur la question, mais ne retrouvait pas d'association significative entre le taux de mercure dans les urines ou le sang du cordon et le risque de prématurité. Toutefois, l'étude était conduite sur un plus petit échantillon (191 femmes), et un manque de puissance ne peut être exclu (**Bashore et al., 2014**).

Conclusion

Le choix de ce sujet a été motivé par son importance, en effet les naissances prématurées restent une cause majeure de mortalité néonatale et de handicap à long terme que ce soit dans les pays à haut niveau de soins ou en développement. La prévention reste néanmoins difficile en raison de la multiplicité des étiologies et des facteurs de risque.

Cette étude avait pour objectif de déterminer les différents facteurs de risque de la prématurité dans l'Ouest de l'Algérie (ville d'Oran et Sidi Bel Abbes), puis de rechercher une éventuelle association entre de l'exposition maternelle aux métaux lourds pendant la grossesse et la survenue de la prématurité.

Au total nous avons enregistré 1710 naissances dans les deux études que nous avons réalisées répondant toute à nos critères d'inclusion.

La première étude à caractère rétrospective, a été réalisée dans un cadre qui se veut descriptif et analytique, grâce à des matériaux qualitatifs que sont les questionnaires.

Les résultats de cette première étude nous ont permis de prouver l'implication de certains facteurs de risque dans la survenue de la prématurité dans deux régions différentes d'Algérie.

Ils ont également fait apparaître que la prématurité dans la population étudiée avait des étiologies différentes et que sa survenue n'est pas un événement d'une seule entité, mais le résultat de l'interdépendance complexe de facteurs médicaux sociaux, démographiques, et physiologiques.

En effet, cette étude a pu confirmer les données de la littérature concernant les facteurs de risques maternels, notamment le statut socioéconomique, le suivie de grossesse et la présence de pathologies durant la grossesse tel le RPM et l'HTA gravidique. Elle a aussi révélé l'impact de l'exposition au tabac sur la survenue de la prématurité.

Notre étude a également pu ressortir certains facteurs de risques foëtaux tels que les grossesses multiples et les malformations congénitales.

Dans l'état actuel des connaissances, les facteurs nutritionnels et environnementaux offrent plusieurs possibilités pour la prévention de la prématurité, l'effet des contaminants environnementaux sur la grossesse, en particulier sur le développement du foetus, est l'un des sujets les plus « chauds » de la santé publique. Le potentiel des contaminants environnementaux

tel que les métaux lourds (le plomb, le mercure et le cadmium) pour induire une naissance prématurée à la suite d'une exposition in utero a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques.

Le dosage des métaux lourds dans le sang de cordon des nouveaux nés prématurés a représenté le deuxième volet de cette étude. Même si aucune des mères étudiées n'étaient activement exposées à des métaux lourds dans cette région ; du Plomb, du Cadmium et du Mercure ont été détectés dans tous les échantillons de sang de cordon, confirmant ainsi leur transfert placentaire.

Il ressort de cette enquête prospective que l'exposition maternelle aux métaux lourds, même à de faibles doses, peut constituer un facteur de risque dans la survenue de naissances avant terme, et pourrait également influencer la croissance intra utérine.

Malgré sa faible puissance et ses biais, cette étude offre un premier aperçu des différents facteurs de risque de la prématurité ainsi que le taux d'imprégnation en métaux lourds des femmes algériennes en particulier dans cette région de l'ouest.

Notre contribution, moindre, soit-elle, pourraient être utile pour relancer la recherche dans cet axe en Algérie, et minimiser ainsi les risques liés à l'exposition des populations, en particulier les femmes enceintes, aux facteurs environnementaux tels que les métaux lourds. Les résultats de notre étude se veulent un signal d'alarme sur la nécessité d'actions à entreprendre en vue d'améliorer et garantir le bien être à cette catégorie de patientes.

Ces actions doivent s'intéresser au volet préventif de l'accouchement prématuré, au renforcement des structures existantes en matière de personnels qualifiés et de moyens techniques, pour un rendement meilleur.

Toutefois, d'autres études complémentaires, avec de grand effectif et dans différentes régions d'Algérie, serait nécessaire afin d'étudier d'autres facteurs et de mieux étudier les mécanismes par lesquels les différents facteurs interagissent.

Recommandations

Aujourd'hui, l'accouchement avant terme est de plus en plus perçu comme un problème de santé publique trop peu traité et lié à des causes d'origine sociale et de style de vie. Il existe toutefois de nombreuses démarches préventives et thérapeutiques.

La prévention de l'accouchement prématuré peut être classifiée comme primaire (s'adressant à toutes les femmes avant et pendant la grossesse pour prévenir et réduire les risques), secondaire (s'adressant aux femmes qui présentent un risque accru d'accouchement prématuré au vu de leurs antécédents obstétricaux ou des facteurs de risques de la grossesse en cours) et tertiaire (initiée après le début du travail dans le but d'éviter l'accouchement ou d'améliorer le pronostic pour le nourrisson prématuré) (BDMS, 2005).

Sa prévention doit être multidisciplinaire et nécessite une bonne collaboration entre obstétriciens et néonatalogistes. Cette prévention commence par :

- ❖ Un diagnostic exact des menaces d'accouchement prématuré.
- ❖ Consultation et suivi spécial pour les patientes qui présentent des grossesses multiples.
- ❖ Traitement actif des toxémies gravidiques.
- ❖ Repos à l'hôpital au moindre signe de menace.
- ❖ Cerclage en cas de nécessité.
- ❖ Bêtamimétiques en thérapeutique ou en prophylaxie.
- ❖ Corticothérapie systématique devant une menace d'accouchement prématuré survenant avant 34 semaines d'aménorrhée pour favoriser la maturation pulmonaire.
- ❖ Traitement antibiotique efficace de toute infection déclarée proche du terme et en cas de rupture prématurée des membranes avant terme.
- ❖ Discuter l'indication d'une Césarienne en cas de signe de souffrance fœtale aiguë.
- ❖ Présence d'un pédiatre bien formé en néonatalogie en salle de naissance.
- ❖ Equipement et matériel nécessaires à la réanimation du prématuré en salle de naissance.

- ❖ Transport spécialisé dans une ambulance bien équipée permettant de stabiliser les constantes vitales du prématuré jusqu'à son arrivée au centre récepteur.

Pour contourner la problématique des décès maternels et néonataux, le ministère de la Santé doit établir toute une stratégie qui aura pour ambition notamment de réduire le taux de mortalité infantile et le taux de mortalité maternelle. Cette stratégie visera à implanter des « SAMU Obstétricaux » au niveau des zones rurales et difficiles d'accès pour permettre d'assurer le transport des parturientes le plus rapidement vers les maternités ou les maisons d'accouchement les plus proches en cas d'urgence vitale pour les mères et les nouveau-nés.

Pour faire face à la carence du personnel en la matière, le ministère de la Santé doit doubler le nombre de postes réservés à la formation de sages-femmes et de médecins résidents en gynéco-obstétrique.

Il s'agit aussi d'organiser et de normaliser l'offre de soins en néonatalogie et de créer au moins un service de réanimation néonatale et de prématurité dans chaque région.

Le ministère doit réfléchir à l'élaboration d'une liste normalisée des équipements de réanimation en néonatalogie et de garantir la présence de couveuses et de plaques chauffantes même dans les zones rurales.

Perspectives

Bien que cette thèse apporte de nouvelles connaissances sur l'influence de l'environnement sur la durée de gestation, il est évident que pour obtenir une meilleure compréhension des facteurs de risques et leurs impacts sur les naissances avant termes ainsi que d'apporter des informations sur la prévention, d'autres pistes sont nécessaires, tant sur le plan de la recherche que sur le plan de la santé publique.

* Sur le plan de la recherche, des études épidémiologiques avec un effectif plus important seraient intéressante afin de connaître avec plus de précision la prévalence exacte de la prématurité en Algérie.

En effet, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude réalisée sur un échantillon représentatif permettant d'évaluer le taux de survenue des naissances avant terme dans les différentes régions de ce pays.

* Des études transversales qui reproduisent cette thèse mais en utilisant plus de paramètres, des questionnaires plus poussés, et un nombre de cas plus élevé, permettrait d'avoir une idée encore plus précise sur les différents facteurs de risque de la prématurité.

* Des études sont nécessaires dans le but d'approfondir la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliquant les facteurs environnementaux dans la naissance prématurée.

* De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour étudier le rôle possible des métaux lourds dans la survenue d'accouchements prématurés.

* De plus, les études disponibles sont souvent limitées à quelques composés et ne tiennent pas compte des possibles Co expositions (un certain nombre de composés partagent les mêmes sources d'exposition et peuvent être corrélés). Les progrès techniques en chimie analytique permettent maintenant l'analyse simultanée de larges gammes de composés pour des coûts de plus en plus raisonnables

* Des études s'intéressant aux différentes sources d'exposition, au polluant de l'environnement en particulier les métaux lourds, permettrait d'avoir plus de données et de connaissances sur les taux d'imprégnation des femmes algériennes a ces contaminants.

* Enfin, des études d'observation pourraient permettre d'évaluer l'efficacité des programmes de prévention destinés aux femmes enceintes, sur un plan quantitatif et qualitatif, et en tenant compte des spécificités socio-culturelles des populations visées.

* D'un point de vue de santé publique, il semble nécessaire de mettre en place des actions de prévention et d'améliorer celles déjà existantes. Les programmes de prévention doivent être ciblés sur les populations à risque identifiées par des études d'observation.

* La recherche et l'élaboration de programmes adaptés à l'assistance et le suivi psychologique des couples concernées par les naissances prématurés, en particulier dans les cas de grande prématurité afin d'orienter et d'aider les parents durant le séjour de leurs enfants dans les services de néonatalogies.

Références bibliographiques

1. **AFSSAPS**, Groupe de travail sur les amalgames dentaires, Le mercure des amalgames dentaires, Actualisation des connaissances, Mise en place d'un réseau d'évaluation pluridisciplinaire, Recommandations, AFSSAPS, 2005, 163 p.
2. **Alexander B.H.**, Checkoway, H.N., Chris, M., Charles H., Ewers, T.G., Kaufman, J.D., Mueller, B.A., Vaughan, T.L., Faustman, E.M., Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occupational and environmental medicine*, 1996. 53(6): p. 411-416.
3. **Almond D**, Currie J. Killing Me Softly: The Fetal Origins Hypothesis. *The Journal of Economic Perspectives* 2011; 25 (3): 153-72.
4. **Al-Saleh I**, Shinwaria N, Mashhoura A, Gamal El Din M, Rabah A. Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *International Journal of Hygiene and environmental Health*.2011; 214: 79-101.
5. **Al-Saleh I**, Nester Michael, Devol, Edward, Shinwari Neptune, Al-Shahria, Suliman, Determinants of blood lead levels in Saudi Arabian schoolgirls. *International journal of occupational and environmental health*, 1999. 5(2): p. 107-114.
6. **Al-Saleh I**, Shinwari N., Mashhour A., Rabah A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*.2013.
7. **Aly H**, Moustafa MF, Hassanein SM., et al, Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial, *J Perinatol*. 2004 ; 24:305-309.
8. **Ameziane O**, Prématurité : Analyses et perspective d'avenir : Etude rétrospective à propos de 105 cas de prématurés, Rabat, 2002.
9. **Amri F**, Fatnassi R, Negra S, Khamari S. Prise en charge du nouveau-né prématuré. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2008 ; 21(5-6):227-231.
10. **Amri F**, R. Fatnassi, S. Negra., et al. Prise en charge du nouveau-né prématuré. *Service de pédiatrie, hôpital régional Ibn El Jazzar, 3100 Kairouan, Tunisie*.2004.
11. **Ancel P-Y**, Saurel-Ccubizolles MJ, Di renzo GC, Papierenik E, BreartT G. Social differences of very preterm birth in Europe: interaction with obstetric history. *Am J Epidemiol* 1999; 149:908-915.45.
12. **Ancel PY**, Saurel-Cubizolles MJ, Di renzo GC, Papierenik E, Breart G. Very and moderate preterm births: are the risk factors different .*British Journal of Obstetrical and Gynaecol* 1999; 106:1162-1170.

13. **Andersen O.**, Nielsen J.B., and Nordberg G.F., Nutritional interactions in intestinal cadmium uptake-Possibilities for risk reduction. *Biometals*, 2004. 17(5): p. 543-547.
14. **Aquirre GE**, Covarrabius LO Chapuz JR., et al. Maternal factors associated to prematurity. *gObstet Mex* 2008 Sep;76(9):526-36.
15. **Ask K.**, Akesson A., Berglund M., Vahter M., Inorganic and methyl mercury in placentas of Swedish women, *Environ. Health Perspect.* 110 (2002) 523-526.
16. **ATSDR.** Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Lead Toxicities. Department of Health and Human Services 2010.
17. **ATSDR.** Toxicological profile for mercury. Atlanta: U.S Department of health and human services.1999.
18. **Aliyu M**, Jolly P, Ehiri J, Salihu H.Highparity and adverse birth outcomes: exploring Themaze. 2005.32(1):45-59.
19. **AMAP.** AMAP Assessment 2002: Human Health in the Arctic.Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP). Oslo,Norway.(2003).
20. **AUDIPOG.** Politique Périnatale en France : 1994-2005. Impact des décrets en Périnatalité.la Défense 3 décembre 2008.
21. **Banque** de Données Médico-sociales (BDMS) 2005-2006 de l'ONE.
22. **Baize D.** Un point sur les teneurs totales en éléments-traces métalliques dans les sols. INRA Éditions, Paris. France.1997. pp. 408.
23. **Barkat A**, Mdaghari Aaoui A, Hamdani S, Lamdouar Bouazzaoui N.Problématique de la prise en charge de la prématurité au Maroc, Expérience du Service de Néonatalogie Centre National de Référence en Néonatalogie, Hôpital d'enfants, Rabat. *Jeunes du Maroc* 2004 ; 4p.
24. **Barros AJD**, Matijasevich A, Santos IS., et al. Neonatal mortality: description and effect of hospital of birth after risk adjustment. *Rev Saude Pública* 2008 Feb; 42(1).

25. **Bashore** CJ, Geer LA, He X, et al. maternal mercury exposure, season of conception and adverse birth outcomes in an urban immigrant community in Brooklyn, New York, USA. *Int J Environ Res Public Health*.2014. 11:8414-42.
26. **Beck** S., D. Wojdyla, et al. "The worldwide incidence of preterm birth : a systematic review of maternal mortality and morbidity." *Bull World Health Organ*.2010. 88(1): 31-38.
27. **Behri** H. Etude prospective à propos de 100 cas de prématurité et à propos de 30 cas de menace d'accouchement prématuré. CHU de Rabat 2001. Disponible sur <http://scolarité.fmp-usmba.ac.mac/cdim /médiathèque/e-thèse/133-08.pdf>.
28. **Bellinger**, D.C., Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Res A ClinMolTeratol* 2005; 73: 409-20.
29. **Bensalem**¹ S, Lakehal² A, D. Roula A. Service de médecine interne & Laboratoire de recherche Diab-Suc, CHU de Constantine, Algérie. Le diabète gestationnel dans la commune de Constantine, Algérie : étude prospective. *Médecine des maladies Métaboliques* - Avril 2014 - Vol. 8 - N°2.
30. **Berkowitz** GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993 ; 15:414-43.
31. **Bina** M, Carton L. Maladies bucco-dentaires et accouchement prématuré : participation à uneétude nationale multicentrique (Alsace). Thèse de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, 2005, 91p
32. **Bismuth** C.,Baud F., Conso F.Toxicologie clinique. Flammarion Médecine-sciences 5^{ème} édition Paris.2002. 1092 pages.
33. **Bjerregaard** P.,Hansen,J.C.Effectsofsmokingandmarinedietonbirth-weight inGreenland.*ArcticMed.Res*.1996.55,156–164.
34. **Blomberg** M, Birch Tyrberg R, Kjølhede P. Impact of mater-nal age on obstetric and neonatal outcome with emphasis onprimiparous adolescents and older women: a Swedish MedicalBirth Register Study. *BMJ Open* 2014; 4:e005840.
35. **Blondel** B, Marshall B.Poor antenatal care in 20 French districts: risk factors and pregnancy outcome.*J Epidemiol Community Health* 1998; 52:501-6.
36. **Blum** WE. Pollution des sols par métaux lourds. Sixième conférence ministérielle européenne sur l'environnement.1990. Bruxelles.
37. **Bodin** L, Axelsson G, Ahlborg G .The association of shiftwork and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weightand gestational age. *Epidemiol Camb Mass*. 1999.10:429–36

38. **Buambo-Bamanga SF**, Ngbale R, Makoumbou P., et al. L'éclampsie au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville, Congo. *Clin Mother Child Health* 2009; 6(2):1129-33.
39. **Balaka B**, Baeta S, Agbere AD, Boko K, Kessiek K, Assimadi Facteurs de risque associés à la prématurité au CHU de Lomé, Togo. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002 ; 95(4) :280-283.
40. **Benbassa A**, Tournaire M, Nathan G. Prématurité. D'après le guide de surveillance de la grossesse de l'ANDEM. *Comclick*. 2004 ; 4.
41. **Bismuth C.**, Baud F., Conso F. Toxicologie clinique. Flammarion Médecine-Sciences, 5ème édition, Paris.2012 ; 1092 pages.
42. **Bison M.**, Houeix N. fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Institut national de recherche et de sécurité(INRS)-France.2014.
43. **Bliedert C**, Perraud R. Chimie de l'environnement : Air, eau, sols, déchets. Boeck Université.2004 pp. 373-374.
44. **Blondel B**, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012 ; 41 :e1-15.
45. **Burguet A**, Agnani G. Première table ronde, Tabac et grossesse Facteurs de risque associés à la prématurité au CHU de Lomé. *Fertilité et grande prématurité. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32(suppl. au n° 1) :1S9-1S16.
46. **Campredon B**. UNS. Mécanismes et transfert de l'arsenic dans une confluence du Var et étude d'une méthode de remédiation dans les eaux potables. UI 2013.
47. **Canoui F**, B.P., Lecoffre C., Dépistage du saturnisme en France de 1995 à 2002. Comité scientifique national du système de surveillance des plombémies de l'enfant. Institut de veille sanitaire, 2005.
48. **Casas M**, Cordier S, Martínez D, Barros H, Bonde JP, Burdorf A, et al. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41:384-96.
49. **Castles A**, Adams EK, Melvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999; 16(3):208-15.

50. **Caubet A.** Environnement professionnel et santé/ Prévention des risques Professionnels. Organisation de médecine de travail. Intoxication professionnelle par le plomb. Institut universitaire de médecine du travail(IUMT) Rennes.1999. Revue N°108.
51. **Chadeau-Hyam M, Campanella G, Jombart T, et al (2013)** Decipherinthe complex: methodological overview of statisticalmodels to derive OMICS-based biomarkers. *Environ Mol Muta.*
52. **Chambrone L., Pannuti, CM.,Guglielmetti,MR.**Evidence grade associating periodontitiswith preterm birth and/or low birth weith : II : asystematic review of randomized trials evaluating*Clinical Periodontology.*2011. 38,902-914.
53. **Chen LH, Petitti DB** Case-control study of passive smoking and the risk of small-for-gestational-age at term. *Am J Epidemiol.*1995; 142(2):158-165.
54. **Chen XK, Wen SW, Fleming N, Demissie K, Rhoads GG, WalkerM.** Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a largepopulation-based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol*2007; 36:368—73.
55. **Conde A, Rosas-Bermúdez A, Kafury AC.** Birth spacing and risk of adverse perinataloutcomes: a meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association;* 2006.295(15):1809-23.
56. **Counter S.A., Buchanan L.H.,** Mercury exposure in children: a review, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 198 (2004) 209-230.
57. **Cox C, Clarkson TW, Marsh DO et al.** Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res* 1989; 49 (2):318-32.
58. **Cox C, Marsh D, Myers G et al.** Analysis of data on delayed development from the 1971 - 72 outbreak of methyl mercury poisoning in Iraq: assessment of influential points. *Neurotoxic-ology* 1995; 16 (4):727-30.
59. **Derraik JGB, Lundgren M, Cutfield WS, Ahlsson F.** Maternal height and preterm birth: a study on 192,432 Swedish Women. *PloS One* 2016; 11: e0154304.
60. **Difranza JR, Lew RA.** Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract* 1995 ; 40(4) :385-94.
61. **Dortbudak O., Eberhardt, R., Ulm, M. & Persson,GR.**Periodonties, a marker of risk inpregnancy for preterm birth .*Journal of ClinicalPeriodontology.*2005 32,45-52.

62. **Dupont D.** Intoxication par le plomb chez les bovins : données bibliographiques et présentations des résultats du laboratoire de toxicologie de Lyon de 1998 à 2001. Ecole nationale vétérinaire de Lyon. 2002. 87 p.
63. **Dehan M.** Épidémiologie et éthique de la grande prématurité. Archives de Pédiatrie 9 2002 ; Suppl4 :423s–426s.
64. **EL Harim L.** ; Mdouar El ; Lamdouar -Bouazaoui N. Service de Néonatalogie. Hôpital d'enfants. CHU de Rabat-Salé, MAROC. Alimentation du prématuré. 2001, vol. 8, no75, pp. 395-402.
65. **Etuk SJ, Etuk IS, Oyo-Ita AE.** Factors influencing the incidence of preterm birth in Calaba, Nigeria. Nig J Physiol Sci 2005; 20(1-2):63-8.
66. **Europeristat.** Rapport européen sur la périnatalité : la France comparée aux autres pays d'Europe. Dossier de presse Paris, le 11 décembre 2008.
67. **FOA/WHO,** Evaluation of certain food additives: sixty-third report of the Joint FA. 2005.
68. **Fagher U., Laudanski T., Schutz A., Sipowicz M., Akerlund M.** The relationship between cadmium and lead burdens and preterm labor. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1993.40, 109–114.
69. **Falcy M., Largot. D et al.** Cadmium et composés minéraux. Fiche toxicologique. INRS. 2013 (Institut National de Recherche et de Sécurité)- France.
70. **Faroon O, Ashizawa A.** Toxicological profile for cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)/ Environmental Toxicology Branch and the American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM). USA. 2012. 487 pages.
71. **FDA,** Food and Drug Administration, Kohl, Kajal, al Kahl, or Surma: By any name, a source of Lead poisoning. 2003.
72. **Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, et al.** Association of in utero organ chlorine pesticide exposure and foetal growth and length of gestation in an agricultural population. Environ Health Perspect. 2006. 114:597–60.
73. **Florkin M.** Aspects biochimiques communs aux êtres vivants : introduction à la biochimie générale des organismes. Marcel Florkin. Masson, Paris. 1956. pp.141.

74. **Foix-L'hélias L**, Ancel P-Y, Blondel B. Facteurs de risque de prématurité en France et comparaisons entre prématurité spontanée et prématurité induite. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2000 ; 29(2) :55-65.
75. **Foldspang A.**, Hansen J.C. Dietary intake of methyl mercury as a correlate of gestational length and birth weight among new-borns in Greenland. *Am.J. Epidemiol.* 1990; 132:310-317.
76. **Fujiwara T**, Ito J, Kawachi I. Income inequality, parental socioeconomic status, and birth outcomes in Japan. *Am J Epidemiol* 2013 ; 177:1042-52.
77. **Faiz H.** Etude par spectroscopie RMN du carbone 13 de la toxicité métabolique du cadmium dans les tubules rénaux proximaux murins et humains. Diplôme de doctorat. Ecole Doctorale Interdisciplinaire Science-Santé. Université Claude Bernard Lyon1. 2011. 95 pages.
78. **Fussler Bagur E.** Rituels et intoxication au plomb chez l'adulte. Spécialité : Médecine générale Thèse de doctorat. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Paris. 2011. 120 pages.
79. **Gomhert S.** Pollution atmosphérique par les métaux. EDP Sciences Editions. 2005. pp. 10.
80. **Glorennec P.**, Chanel O. Plomb, données biologiques et cliniques. Ecole des hautes études en santé publique (EHESP) et Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 200. 209 pages.
81. **Goeringa P.L.** and Barber D.S., Hepatotoxicity of Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic, *Comprehensive Toxicology*, (2012) 9, 501-526.
82. **Goldenberg RL**, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, Das A, Thom E, Johnson F, McNellis D, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF. *Am J Public Health*. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *NICHD MFMU Network Am J Public Health*. 1998 Feb; 88(2):183-4.
83. **Goldenberg RL**, Rouse DJ. The prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; 339:313–20.
84. **Golmaka E** (2006). The influence of tobacco smoking on the lead and cadmium concentration in the urine of pregnant women and the health state of newborn. *Przegl Lek.* 2006; 63(10):985-92.

85. **Gouitaa H.**, Bellaouchou A., Fekhaoui M., Mahnine N., El Abidi, A., Evaluation of lead and cadmium contents in 55 Moroccan glazed ustensils in pottery (tajines) for culinary use. *Toxicologie Analytique et Clinique* (2015).
86. **Greene T.** and Ernhart C.B., Prenatal and preschool age lead exposure: relationship with size. *Neurotoxicology and teratology*, 1991. 13(4): p. 417-427.
87. **Gressens P.**, Laudenbach, V. et Marret, S. Les mécanismes d'action du tabac sur le cerveau en développement. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2003. 33, 1S30-1S32.
88. **Gulson B L.**, Law A J., Korsch M J., Mizon, K J. Effect of plumbing systems on lead content of drinking water and contribution to lead body burden. *Science of the total environment*, 1994. 144(1): p. 279-284.
89. **Gunter LM.** Psychopathology and stress in the life experience of mothers of premature infants. A comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 86: 333–40.
90. **Han Yw**, Shi W, Hauang GT et coll. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun* 2000; 68:3140-3146.
91. **Handler AS**, Mason ED, Rosenberg DL, Davis FG. The relationship between exposure during pregnancy to cigarette smoking and cocaine use and placenta praevia. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170(3):884-89.
92. **Haut** Conseil de la santé publique. Indicateurs de suivi des inégalités sociales de santé ; 2013 www.hcsp.fr.
93. **He K**, Xun P, Liu K, Morris S, Reis J, Guallar E. Mercury exposure in young adulthood and incidence of diabetes later in life: the CARDIA trace element study. *Diabetes Care*. 2013; 36:1584-1589.
94. **Heroual N**, Tadjeddine A. Prématurité et mortalité néonatale entre 2003–2007, Oran, Algérie. . Faculté de médecine d'Oran, Algérie. *Revue d'épidémiologie et santé publique*. Vol 62 - N° S5 P. S249 - septembre 2014.
95. **Heroual N**, Tadjeddine A. Prématurité et mortalité néonatale entre 2003–2007, Oran, Algérie. *Revue épidémiologique et santé publique*. Volume 62, supplément 5, spt 2014, p149.

96. **Horiguchi** H, Oguma E, Sasaki S et al. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004 ; 196 (1) : 114-23.
97. **Haguenoer** J.-M. and Furon, D., *Toxicologie et hygiène industrielles*.1982.
98. **Harada** M. Intrauterine poisoning clinical and epidemiological studies and significance of the problem. *Bull Inst Constitutional Med (Kumamoto University)* 1976; 25(suppl) (1):59).
99. **Hardy** A.D., Walton R.I., and. Vaishnav R, Composition of eye cosmetics (kohls) used in Cairo. *International journal of environmental health research*, 2004. 14(1): p. 83-91.
100. **Hoffman** HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1984 ; 27:539-552.
101. **INFPF**, Institut National Pedagogique de la Formation Paramedicale. Moratalité neonatale jeudi 12 décembre 2013 14 : 05.
102. **INRS**, Intitut National de Reacherche et de Sécurité, Cadmium et composés minéraux, Fiche toxicologique.1997.
103. **Institute** of Health Economics, Determinants and Prevention of Low Birth Weight:A Synopsis of the Evidence Jasper Avenue Edmonton, AB Canada.2008. T5J 3N4.
104. **Järup** L. and Åkesson, A., Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and applied pharmacology*, 2009. 238(3): p. 201-208.
105. **Jarup** L. Cadmium overload and toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 2:35-9.
106. **Jedrychowski** W., Jankowski J., Flak E., Skarupa A., Mroz E., Sochacka-Tatara, E., et al. Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psycho-Motor function in one-year-old infants: epidemiologic cohort study in Poland. *Ann. Epidemiol.* 2006.16, 439–447.
107. **Johnston** J.E., Valentiner E., Maxson P., Miranda M.L., Fry, R.C., 2014. Maternal cadmium levels during pregnancy associated with lower birth weight in infants in a North Carolina cohort. *PLoS One* 9.2014. e109661.

108. **Joseph** KS, Kramer MS, Marcou S, Ohlsson A, Shi Wwen, Allen A, Platt R. Determinants of Preterm Birth Rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998;339(20):1434-1439.
109. **Jusko** TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations <10 µg/dl and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect.* 2008; 116:243–248.
110. **Kajiwara**, Y., Yasutake, A., Adachi, T., Hirayama, K.. Methylmercury transport across the placenta via a neutral amino acid carrier. *Arch. Toxicol.* 1996.70, 310–314.
111. **Kase** JS, Visintainer. The relationship between congenital malformations and preterm birth. *J Perinat Med* 2007;35:538-42.
112. **Kharrazi** M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bemert JT, Graham S et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology* 2004.
113. **Kimberlin** DF, Andrews WW. Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome. *Seminars in Perinatology* 1998; 22:242-250.
114. **Kippler** M., Engstrom K., Mlakar S.J., Bottai M., Ahmed S., Hossain, M.B., Raqib, R., Vahter M., Broberg K. Sex-specific effects of early life cadmium exposure on DNA methylation and implications for birth weight. *Epigenetics.* 2013. 8, 494–503.
115. **Kippler** M., Tofail, F., Gardner R., Rahman, A., Hamadani, J.D., Bottai, M., et al. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: prospective cohort study. *Environ. Health Perspect.* 2011; 120:284–289.
116. **Kirby** RS, Honein MA, Meyer RE., et al. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J* 2009; 13:164-75.
117. **Kirel** B, Akit M.A, Bulut, and H. Blood lead levels of maternal-cord pairs, children and adults who live in a central urban area in Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 2005; 47:125–131.
118. **Koppen** G, Den Hond, E, Nelen, V, Van De Mierop, E Bruckers L, Bilau M., Keune H., Van Larebeke N., covaci A., Van De Weghe H., Schroyen C., Desager, K, Stalpaert, M, Baeyens, W, Schoeters, G. organ chlorine and heavy metals in new-born's: Results from the Flemish Environment and health Survey (FLEHS2002-2006). *Environ. Int.* 2009; 35: 1015–1022.

119. **Kosanovic** M, Jokanovic M, Jevremovic M, Dobric S, Bokonjic D. Maternal and fetal cadmium and selenium status in normotensive and hypertensive pregnancy. *Biol Trace Elem Res.* 2002; 89:97-103.
120. **Kozuki** N, Katz J, Lee AC, Vogel JP, Silveira MF, ChildHealth Epidemiology Reference Group Small-for-Gestational-Age/Preterm Birth Working Group, et al. Short maternal stature increases the risk of small-for-gestational-age and preterm births in low- and middle-income countries: individual participant data meta-analysis and population attributable fraction. *J Nutr* 2015; 145:2542-50.
121. **Kreutser** M, Zupan-Simunek V, Maria B, L'enfant prématuré, *Le Généraliste*° 2278, 28/02/2004.
122. **Kramer** MS, Mclean F, Eson EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiology* 2000; 136:574-583.
123. **Landrigan** P.J. Todda A.C. (1997) Lead poisoning. *West J Med.* 1994 Aug; 161(2): 153-159.
124. **Lee** B.-E., Hong Y.-C., Park H., Ha, M. Koo B.S., Chang, N., et al. Interaction between GSTM1/GSTT1 Polymorphism and Blood Mercury on Birth Weight. *Environ Health Perspect.* 2010. 118, 437–443.
125. **Liu** L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000—13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385:430—40.
126. **Low** JA, Galbraith RS. Pregnancy characteristics of intrauterine growth retardation. *Obstet. Gynecol.* 44:1974, 122-126.
127. **Lumley** J. The epidemiology of preterm birth. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993; 7:477-498.
128. **Manet** CE. 2012. Le chat sentinelle de l'environnement intérieur et de l'alimentation. Thèse de doctorat. Ecole Nationale Vétérinaire D'Alfort. 2012. 202 pages.
129. **Mannino** DM, Holguin F, Grèves HM et al. Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax* 2004; 59 (3): 194-8.

130. **McDonald** SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of pre-term birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341 :c3428.
131. **McManemy** J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:576.1-6.
132. **McPheeters** ML, Miller WC, Hartmann KE., et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Apr; 192(4):1325-9.
133. **Medina** TM, Hill AD. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2005 Feb 15;73(4):659-64.
134. **Moutandou-Mboumba** chiesa S., Mounanga M, la prématurité au Gabon Problème médicale et/ou de société ; *Médecine d'Afrique Noire* : 1999, 46.
135. **Murphy** VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human foetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.*2006; 27:141-69.
136. **Mustafa** MD, Banerjee BD, Ahmed RS, et al. Gene–environment interaction in preterm delivery with special reference to organ chlorine pesticides. *Mol Hum Reprod.*2013.19:35–42.
137. **Mahaffey** KR, Capar SG. , Gladen BC. Concurrent exposure to lead, cadmium, and arsenic: effects on toxicity and tissue metal concentrations in the rat. *J.Lab.clin.Med.*1981.98, 463-481.
138. **Mariet** C. L'Institut Rayonnement-Matière de Saclay (Iramis).fiche technique : 11/03/2011 (348).
139. **Marion** Mortamais, Cécile Chevrier et coll. Correcting for the influence of sampling condition on biomarkers of exposure to phenols and phthalates : a 2-step standardization method based on regression residuals, 2012. *Environmental Health*.
140. **Nazar** AF, Noor S, Bashir R., et al. Prevalence of PPROM and its outcome. *J Ayub Med coll Abbottabad* 2007 Oct-Dec; 19(4):14-7.
141. **Ndiaye** O, Fall AL, Sylla A., et al. Facteurs étiologiques de la prématurité au centre hospitalier régional de Ziguinchor, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 2006; 113p

142. **Needleman** H.L., et al., The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *Jama*, 1984. 251(22): p. 2956-2959.
143. **Newton** RW, Webster PA, Binu PS, Maskrey N, Phillips AB. Psychosocial stress in pregnancy and its relation to the onset of premature labour. *BMJ* 1979; 2:411–3.
144. **Nishijo** M., Nakagawa H., Honda R., Tanebe K., Saito S., Teranishi, H., Tawara K., Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. *Occup. Environ. Med.* 2002. 59, 394–396.
145. **Nordberg** GF., Nogawa K., Nordberg M., Friberg L. 2007. Cadmium, In: *Handbook of Toxicology of metals*, 3ème édition. Elsevier Publishers, Amsterdam, chapitre 23: 445-480.
146. **Norton** M. New evidence on birth spacing: promising findings for improving newborn, infant, child, and maternal health. *International J of Gynaecology and Obstetrics*; 2005. 89(1):S1-6
147. **Ntonya** C, Kayira E, White S., et al. Preterm birth in rural Malawi-high incidence in ultrasound-dated population. *Malawi Med J* 2005 Sept; 17(3):85-7.
148. **Odland** J.O., Nieboer E., Romanova N., Thomassen Y., Lund E.. Blood lead and cadmium and birth weight among sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999. 78, 852–860.
149. **Olson** ME, Diekema D, Elliott BA, Renier CM. Impact of income and income inequality on infant health outcomes in the United States. *Pediatrics* 2010; 126:1165-73.
150. **OM** (Institute Of Medicine). Subcommittee on nutritional status and weight gain during pregnancy. *Nutrition during pregnancy*. Washington DC. National Academy Press: 1990. P 137-75.
151. **OMS**, Organisation Mondiale de la Santé, Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. 1er éd. National Academies Press; 2007.
152. **OMS**, Organisation Mondiale de la Santé, *Guide succinct des méthodes de dosage du plomb dans le sang*. 2013.
153. **Ortiz** Heredia R. Modélisation toxico-cinétique du benzo(a)pyrène et 3-hydroxybenzo(a)pyrène pour l'interprétation des données de surveillance biologique de l'exposition chez les travailleurs. Thèse de doctorat. Département de santé

environnementale et santé au travail Faculté de médecine. Université de Montréal.2014.268 pages.

154. **Osman K.**, Akesson A., Berglund M., Bremme K., Schutz A., Ask K., Vahter M..Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. Clin. Biochem. 2003;33:131–138.
155. **Outtara L.**UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIEMARRAKECH. La prématurité : Profil épidémiologique et devenir court terme. Expérience du CHU Mohamed VI. 2009.Thèse n°88.
156. **OSHA** (Occupational Safety and Health Administration). Occupational Exposure to Cadmium: Final Rules. US Department of Labor, Federal Register.1992; 57: 42101-42463.
157. **Parajuli R.P.**, Fujiwara T., Umezaki M., Furusawa H., Ser P.H., Watanabe, C. Cord blood levels of toxic and essential trace elements and their determinants in the Terai region of Nepal: a birth cohort study. Biol. traces Elem. Res.2012; 147: 75-83.
158. **Patrick Truffert K**, Grande prématurité : éléments du pronostic in: Médecinethérapeutique / Pédiatrie. Volume 7, Numéro 4, 233-7, juillet-août 2004.
159. **Perkins M**, Wright RO, Amarasiriwardena CJ, et al. Very low maternal lead level in pregnancy and birth outcomes in an eastern Massachusetts population. Ann Epidemiol 2014.24:915–9.
160. **Perrin JB**. Les plans de surveillance et de contrôle dans l'analyse du risque alimentaire liés aux métaux lourds en France, Thèse de doctorat. Université Claude-Bernard-Lyon1.2007.154 pages.
161. **Picot A**.Les métaux lourds : de grands toxiques / Le trio mercure, plomb, cadmium. A association de toxicologie et chimie(ATC) Paris(2010). CNRS France.
162. **Prunet C**, Delnord M, Saurel-Cubizolles MJ, Goffinet F, Blon-del B. Risk factors of preterm birth in France in 2010and changes since 1995: results from the French National Perinatal Surveys. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2016.
163. **Rachdi R**, Mesaoudi L, Hajjami R, Fekih M.A, Chibani M. Guddiche N. Brahim S. DIABÈTE ET GROSSESSE : A PROPOS DE 45 CAS SERVICE DE GYNECOLOGIE - C.H.U. MONASTIR. Médecine du Maghreb 1993 n°39.
164. **Rahman MM**, Abe SK, Kanda M, Narita S, Rahman MS, Bilano V,et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternalhealth outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2015; 16:758-70.

165. **Ramón** R., Ballester F., Aguinagalde X., Amurrio A., Vioque J., Lacasaña M., et al. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother–infant cohort study in Spain. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90: 1047–1055.
166. **Ramsay** L., et al. Diseases of the fetus and infant. 7ème édition, volume one. *Obstetric Management of prematurity*, 1999.
167. **Reeves** P.G. and Chaney R.L., Bioavailability as an issue in risk assessment and management of food cadmium: A review. *Science of the Total Environment*, 2008. 398(1): p. 13-19.
168. **Ribera** D., Taberly J. Mélanges de polluants, toxicité, écotoxicité et évaluation des risques. *Record*, n°0860668/1A. 2011. 295 pages.
169. **Rikans** L.E., Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2000. 14, 110–117.
170. **Röllin** HB, Rudge CV, Thomassen Y, Mathee A, Odland JØ. Levels of toxic and essential metals in maternal and umbilical cord blood from selected areas of South Africa--results of a pilot study. *J Environ Monit.* 2009; 11: 618-27.
171. **Ruiz** M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Svancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small-for-gestational-age birth: a drivers meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiology Community Health* 2015; 69:826-33.
172. **Santé** Canada. Le mercure et la santé humaine. Ottawa: Santé Canada. 2009.
173. **Santé** Canada. Stratégie de gestion des risques pour le plomb. Ottawa: Santé Canada; 2013.
174. **Satarug** S, Baker JR, Urbenjapol S et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett* 2003; 137 (1-2):65-83.
175. **Satarug** S., Moore M.R. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Health Perspect.* 2004; 112: 1099-1103.
176. **Saurel-Cubizolles** MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Europop Group, et al. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:395-401.

177. **Savitz** D.A., N.L. Sonnenfeld, A.F. Olshan, Review of epidemiologic studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 1994; 25: 361-83.
178. **Schaaf** JM, Mol BW, Abu-Hanna A., et al. Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *BJOG* 2011 Sep; 118(10):1196-204.
179. **Schwartz** JL. Vulnerable infants: a psychosocial dilemma. In: Schwartz JL, Schwartz LM, editors. *A study of the relationship between maternal life-change events and premature delivery*. New York: McGraw-Hill; 1977. p. 47-61.
180. **Shari** Thomas, Tye E. Arbuckle, Mandy Fisher, William D. Fraser, Adrienne Ettinger, Will King. Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study. *Environmental research*. 2015; 140: 430-439.
181. **Shaw** GM, Wise PH, Mayo J, Carmichael SL, Ley C, March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine, et al. Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014 ; 28:302-11.
182. **Shukla** R, Bornschein, R.L., Dietrich, K.N., Buncher, C.R., Berger, O.G., Hammond, P.B., Succop, P.A., Lead exposure and growth in the early preschool child: a follow-up report from the Cincinnati Lead Study. *Pediatrics*, 1991. 88(5): p. 886-892.
183. **Siega-riz** AM, Viswanathan M, Moos M-K, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations : birth weight, foetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:339.e1-14.
184. **Smée** V. L'Afrique élimine l'essence au plomb 2006 ; cited 2013.
185. **ST Helen** G, Goniewicz ML et coll. Exposure and kinetics of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in cigarette smokers. *Chem Res Toxicol*. 2012 Apr 16; 25(4):9522.
186. **Sugita** M., The biological half-time of heavy metals. *International archives of occupational and environmental health*, 1978. 41(1): p. 25-40.
187. **Schapiro** E. and Bretin P., Sources inhabituelles d'intoxication par le plomb chez l'enfant et la femme enceinte. Saint-Maurice: In VS/DSE, 2006.

188. **Silbergeld E.**, Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environmental health perspectives*, 1991. **91**: p. 63.
189. **Storelli, M.M.**, Potential human health risks from metals (Hg, Cd, and Pb) and polychlorinated biphenyls (PCBs) via seafood consumption: estimation of target hazard quotients (THQs) and toxic equivalents (TEQs). *Food Chem Toxicol*, 2008. 46(8): p. 2782.
190. **Taylor CM, Golding J, Emond AM.** Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. *BJOG*.2015. 122:322–8.
191. **Thomas Gallois a, JaquelineWendland , Sylvie Tordjman.** Effets du stress prénatal sur le fœtus et les données périnatales : une revue critique de la littérature. *Evolution psychiatrique* 77 (2012) 291–30.
192. **Tietche F, Koki Ndombo P, Kago I., et al.** Facteurs de mortalité des nouveau-nés de petit poids de naissance à l'Hôpital Central de Yaoundé. *Ann Ped* 1994 ; 41(4):259-63.
193. **Torpy Cassio L, Richard M., et al.** Primature Infants, 2008 ; 299(12) :1500.
194. **Tucker P.** Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.1999.
195. **Tessier R, Nadeau L.** Grande prématurité et fragilité associée : état des connaissances. Commentaires sur McCormick, Saigal, et Zelkowitz. In : Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, eds. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [sur Internet]. Montréal, Québec : Centre d'excellence pour le développement des jeunes enfants ; 2004:1-4
196. **Ugochukwu EF, Ezechukwu CC, Agbata CC., et al.** Preterm admissions in a special care baby unit: the Nnewi experience. *Nig J Paed* 2002; 29(3):75-9.
197. **Ugochukwu EF, Ezechukwu CC, Agbata CC., et al.** Preterm admissions in a special care baby unit: the Nnewi experience. *Nig J Paed* 2002; 29(3):75-9.
198. **Urbach J.,Boadi W.,Brandes J.M.,Kerner H.,Yannai S.**Effect of inorganic mercury on invitro placental nutrient transfer and oxygen consumption. *Re-prod.*1992.
199. **US EPA,** Environmental Protection Agency. Mercury. Human exposure Available: (13.03.2007) <http://www.epa.gov/mercury/exposure.htm>. *Toxicol.ElmsfordNY6*, 69–75.

200. **UNEP** (United Nations Environment Programme). Chemicals: Global Mercury Assessment. UNEP, 2002. Geneva.
201. **Vahter M.**, et al., Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women. *Toxicology and applied pharmacology*, 1996. 136(2): p. 332-341.
202. **Velaphi SC**, Mokhachane M, Mphahlele RM., et al. Survival of very-low-birth-weight infants according to birth weight and gestational age in a public hospital. *S Afr Med J* 2005 July ; 95(7):504-9.
203. **Vollenweider N**, Nicastro N, Sabeh N, Lambiel J, Pala C. La prématurité Je suis ne trop tot : Angoisse pour mes parents. Rapport d'immersion en communauté 2004. 1-26.
204. **Voyer M**, coll : Prématurité (I) *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie*, 4-002- S-10, 1996, 30 p.
205. **Vaksmann S**, Bouchart P, Patey-Savatier P., et al. multiple pregnancies: epidemiology, clinical aspects. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990 ; 19(4):383-94.
206. **Vilahir N.**, Vahter M., Broberg, K. The epigenetic effects of prenatal cadmium exposure. *Curr. Environ. Health Rep.* 2015. 2, 195–203.
207. **Voyer M**, Magny J-F. Prématurité : le préterme. *Med Chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie*, 1998. 4-002- S-10.
208. **Voyer M**. Prématurité (I). *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier, Paris). Pédiatrie* 1996 ; [4-002-S-10] ,30p.
209. **Wester R.C.**, et al., In vitro percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1992. 19(1): p. 1-5.
210. **WHO**: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1977.
211. **Wigle D.T.**, T.E. Arbuckle, M.C. Turner, A. Berube, Q. Yang, S. Liu, et al., Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11: 373-517.

212. **World health organization.** Elementary mercury and inorganic mercury compounds. Human health aspects. Concise international chemical Assessment.Document50.Geneva, 2003.
213. **World Health Organization.** International statistical classification of diseases and related health problems 10th Revision. WHO Press, World Health Organization; 2010.
214. **Xiong X, Buekens P, Fraser WD** :Periodontaldisease and adverse pregnancy outcomes : A systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*133 :135-143 (2006).
215. **Xue F, Holzman C, Rahbar MH, et al.** Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environ Health Perspect.*2007. 115:42–7.
216. **Xu X, Ding M, Li B, Christiani DC.** Association of rotatingshiftwork with preterm births and low birth weight amongnever smoking women textile workers in China. *Occup EnvironMed.*1994. 51:470-4.
217. **Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chal-mers J, Euro-Peristat Preterm Study Group, et al.** Pretermbirth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*2013 ; 120:1356—65.
218. **Zhang Y.L., Zhao Y.C., Wang J.X., Zhu H.D., Liu Q.F., Fan Y.G., Wang N.F., Zhao J.H., Liu H.S., Ou-Yang L., Liu A.P., Fan T.Q.** Effect of environmental exposure to cadmium on pregnancy outcome and fetal growth: a study on healthy pregnant women in China. *J. Environ. Sci. Health, Part A: Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* 2004.39, 2507–2515.

Catégorie socioprofessionnelle du père et de la femme en début de grossesse : agriculteurs exploitants, artisans, commerçants et chef d'entreprise, cadres et professions intellectuelles supérieures, employés, ouvrières, sans activité professionnelle.

Statu tabagique : non fumeuse exposition **au tabac** (tabagisme passif) : oui - non.

Statu tabagique du père : fumeur non-fumeur

L'horaire de travail pendant la grossesse :

L'exposition au virus d'influenza pendant la grossesse : non oui

Si oui à quel mois.

Vaccination : non oui à quel trimestre : conter quel virus :

Stress maternel prénatal : choc émotionnel, inquiétude de l'issue de grossesse (prématurité, poids de naissance), autre à mentionner.

L'utilisation de cosmétiques pendant la grossesse : oui – non si arrêté à quel mois.

L'utilisation de téléphone portable : oui non

L'exposition au wifi durant la grossesse : non oui à quel mois

La Planification de la grossesse (désirez-vous être enceinte ?) Oui non

Lieu de résidence : urbain , rurale

Êtes-vous exposé à domicile ou au travail à l'aire pollué par les décharges des usines ou de Site d'enfouissement ?

Nombre de douche et de bain par semaine : 1 , 2 , >2.

Niveau socio-économique : Bas Moyen élevé

Critères d'inclusion

Étaient inclus dans notre étude les dossiers de tous les nouveau-nés. Les nouveau-nés inclus étaient regroupés en deux catégories répondons aux critères suivants :

- a- Nouveau-né avec un âge gestationnel ≥ 37 semaines d'aménorrhée
- b- Nouveau-né avec un âge gestationnel < 37 semaines d'aménorrhée

Critères d'exclusion

Sont exclues de l'étude, les femmes ayant des dossiers incomplets par rapport aux données recherchées, ainsi que les naissances dont l'âge gestationnel était inférieur à 26 semaines d'aménorrhée.

Annexe B :Fiche de prélèvement



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DJILLALI LIABES SIDI BEL ABBES

LABORATOIRE DE RECHERCHE DE BIOTOXICOLOGIE

Analyses à effectuer : Pb, Cd, Hg

Prescripteur : Pr Abou-bekr.F

Patient

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Sexe :

Date de prélèvement :

Type de prélèvement : Sang de cordon

Préleveur :

Prélèvement effectué selon les recommandations du laboratoire

CERBA

Le directeur du laboratoire :

Annexe C : Protocole de dosage du Pb



Rédacteur(s) : V. TAVET
Vérificateur(s) : A. LECLERCQ
Approbateur(s) : A. JOLIVOT

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07
Date d'application : 04/11/16

Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

LABORATOIRE CERTIFIÉ
CONFORMÉMENT À
L'ISO 17025

Document imprimé le 08/02/19
Par : M. BERTRON
Pour diffusion

Visa :

Ce mode opératoire annule et remplace le mode opératoire MOS-PHY-224 - Version 06
Objet de la révision : Suite rapport d'audit interne RAP-06-16B – Fiche de non-conformité F-08-16-6239

OBJET Décrire une méthode de dosage de plomb dans le sang par une technique d'ICP/MS

APPLICATION Physico Chimie

SOMMAIRE

I	Caractéristiques
II	Principe de la méthode
III	Prélèvement
IV	Domaine d'application
V	Conditions d'environnements
VI	Matériel
VII	Réactifs
VIII	Calibrateurs et gammes
IX	CQI
X	EEQ
XI	Mode opératoire
XII	Critères de validation
XIII	Interprétation des résultats
XIV	Introduction des résultats
XV	Archivage des résultats
XVI	Conservation des prélèvements après analyse

MIS À JOUR
NON DIFFUSÉES



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

DESCRIPTIF

I CARACTERISTIQUES

DISCIPLINE :

Caractéristique ou grandeur mesurée : TOXICOBM - Nature de l'analyse : Détermination de la concentration du plomb

Code analyse OPENLAB : 58208
Code paillasse : Pb ICP
N° Portoir : P14
Code TQC : Plomb sang

II PRINCIPE DE LA METHODE

Le plomb est analysé dans le sang après dilution au 1/25^{ème} dans une solution à 2% de butanol, et 0.2% HNO₃.

Le dosage est réalisé par étalonnage externe. Un standard interne (Iridium) est ajouté dans les standards et dans les échantillons à la concentration de 20 µg/l.

Les échantillons sont analysés avec l'ICP/MS Agilent 7700x. Les cônes utilisés sont en nickel. Le système d'introduction de l'échantillon se compose d'un nébuliseur micro concentrique Micromist (400µl/min, Glass expansion) et d'une chambre de Scott double passage refroidie par effet Peltier. Les différents paramètres (débits de gaz, position de la torche, introduction de l'échantillon) sont optimisés à partir du logiciel MassHunter.

Lors de l'optimisation, un taux d'oxydes d'environ 1% (rapport CeO/Ce) est maintenu, ce qui permet d'assurer une décomposition efficace de l'échantillon et une excellente tolérance aux matrices chargées. Toutes les conditions, incluant les paramètres de l'octopole réaction system, sont réglées à partir du système. L'introduction est facilitée grâce à l'auto sampler Cetac ASX 500 et à l'ASX Press plus.

III PRELEVEMENT

Nature :

- Autorisée : sang total prélevé sur héparine ou EDTA
- Demandée : sang total prélevé sur héparine ou EDTA (prélevé sur tube sans bille et sans gel)

Quantité : 1 ml

Température et délai de conservation avant analyse :

		Délai autorisé	Demandé au catalogue
Ambiant	<input checked="" type="checkbox"/>	5 jours (Quest Diagnostics/Mayo Clinic)	<input type="checkbox"/>
Réfrigéré	<input checked="" type="checkbox"/>	1 mois (SF REF 20 : plusieurs semaines / Institut national de santé publique du Québec : 1 mois)	<input checked="" type="checkbox"/>
Congelé	<input checked="" type="checkbox"/>	2 ans (SF REF 20)	<input type="checkbox"/>

Précautions particulières : Ø



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

IV DOMAINE D'APPLICATION

Population concernée : Population humaine

V CONDITIONS D'ENVIRONNEMENT

Cf. POS-ORG-022

VI MATERIEL

*Le matériel utilisé peut être différent du matériel cité ci-dessous. Dans ce cas, il doit impérativement être équivalent en matière de tolérance. Le N° Cerba du matériel utilisé en remplacement doit alors être conservé dans le carnet de maintenance du matériel remplacé.
Lorsque la précision d'une grandeur n'influe pas sur la qualité du résultat, la mention « environ » peut lui être associée.*

◇ ICP/MS 7700x AGILENT	N° Cerba : 009047
◇ Passeur d'échantillon CETAC ASX 500	N° Cerba : 009048
◇ ASX Press plus	N° Cerba : 009049

VII REACTIFS

Libellé de la trousse	:	} Ø
Nom du fournisseur	:	
N° CE	:	
N° ANSM	:	
Référence de la trousse	:	
Référence de la notice fournisseur	:	
Code magasin	:	
Contenu	:	

Autres réactifs :

- Solution multiéléments à 10mg/l (standard ICP/MS) WWR- code magasin : 2541 (prêt à l'emploi)
- Solution d'iridium à 1g/l (standard ICP/MS) WWR- code magasin : 2586 (prêt à l'emploi)
- Butanol – code magasin : 2546
- HNO₃ suprapur Merck-code magasin : 14501
- Eau UHQ
- Solution diluante : dans une fiole de 1l en polypropylène mettre 20 ml de butanol, et 2 ml de HNO₃ suprapur; ajuster à 1l avec H₂O UHQ. Préparation extemporanée
- Solution multiéléments à 0.5mg/l : diluer au 1/20 la solution multiéléments à 10 mg/l ; dans une fiole de 25 ml en polypropylène mettre 1,25ml de la solution multiéléments à 10 mg/l, ajuster à 25ml avec la solution diluante. Conservation : 1mois en réfrigéré

3/8

Seules les versions papiers signées par un responsable secteur sont valides

D-QUA-026 – Version 09
Confidentiel au Laboratoire



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

- Solution multiéléments à 5 μ g/l : diluer au 1/100 la solution à 0.5 mg/l ; dans une fiole de 100 ml en polypropylène mettre 1 ml de la solution à 0.5 mg/l, ajuster à 100 ml avec la solution diluante. Préparation extemporanée
- Solution multiéléments à 100 μ g/l : diluer au 1/100 la solution multiéléments à 10 mg/l ; dans une fiole de 100 ml en polypropylène mettre 1 ml de la solution multiéléments à 10 mg/l, ajuster à 100 ml avec la solution diluante. Préparation extemporanée
- Solution de standard interne à 100 μ g/l : dans une fiole de 100 ml en polypropylène, mettre 10 μ l de solution d'Iridium à 1 g/l ; ajuster à 100 ml avec la solution diluante. Conservation : 1 mois en réfrigéré.

VIII CALIBRATEURS OU GAMMES

Libellé de la trousse	:	} Cf. chapitre VII et X
Nom du fournisseur	:	
N° CE	:	
N° ANSM	:	
Référence de la trousse	:	
Référence de la notice fournisseur	:	
Code magasin	:	
Contenu	:	

Fréquence : à chaque série

IX CQI

Libellé de la trousse	:	LYPHOCHEK Whole blood control
Nom du fournisseur	:	BIORAD
N° CE	:	Ø
N° ANSM	:	J 67511
Référence de la trousse	:	562 et 561
Référence de la notice fournisseur	:	4023
Code magasin	:	4587 et 4582
Niveaux	:	2 (moyen et haut)
Contenu	:	2x6 flacons de sang lyophilisé
Préparation du CQI	:	Reconstitution avec 2,0 ml d'eau UHQ
Durée de conservation après préparation	:	2 semaines
Condition de conservation après préparation	:	réfrigéré



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

Libellé de la trousse	:	niveau bas (Pool Cerba)
Nom du fournisseur	:	
N° CE	:	
N° ANSM	:	
Référence de la trousse	:	
Référence de la notice fournisseur	:	
Code magasin	:	
Niveaux	:	
Contenu	:	
Préparation du CQI	:	Préparer ≈ 30 ml d'un pool de sang total aux environ de 20 µg/l
Durée de conservation après préparation	:	2 ans
Condition de conservation après préparation	:	congelé -20°C

X EEQ

- OUI
 NON

XI MODE OPERATOIRE

Responsabilité(s) Action(s)

Technicien Biologie 1. Préparer la gamme, le CQ et les échantillons de la manière suivante dans des tubes en polypropylène de 15 ml :

	Diluant	Et Interne	Sol 5µg/l	Sol 100µg/l	Sang Patient ou CQI
Blanc	4,90 ml	0,1 ml			
Std 0,1µg/l	4,80 ml	0,1 ml	0,10 ml		
Std 0,5µg/l	4,40 ml	0,1 ml	0,50 ml		
Std 2µg/l	2,90 ml	0,1 ml	2,00 ml		
Std 5µg/l	4,65 ml	0,1 ml		0,25 ml	
Std 10µg/l	4,40 ml	0,1 ml		0,50 ml	
Std 15µg/l	4,15 ml	0,1 ml		0,75 ml	
Sang Patient ou CQI	4,70 ml	0,1ml			0.20 ml

2. Vortexer les tubes et les mettre sur le passeur d'échantillons.

3. Lancer la série à l'aide de MassHunter.



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

XII CRITERES DE VALIDATION

1) CQI

CQI paramétré sur TQC:

- * le(s) niveau(x) : 3 niveaux
- * la fréquence de passage : à chaque série
- * qu'est-ce qu'il valide : Il valide l'étalonnage
- * la (les) règle(s) d'interprétation de la valeur du CQI
 - > 2 ET : alarme
 - > 3 ET : rejet

2) Autres critères de validation

- Valeur du blanc devant être < au standard 0.1 µg/l
- Nombre de coups de l'étalon interne (variation de ± 20%)
- Linéarité de la gamme d'étalonnage ($r > 0.995$)

XIII INTERPRETATION DES RESULTATS

- Expression des résultats (unité)
Les résultats sont exprimés en µg/l. Ils tiennent compte des dilutions des échantillons (facteur de dilution entré dans la table d'échantillons)
- Etendu limite haute ⇒ limite de dilution : > nombre de coups du point 15µg/l (direct) soit 375 µg/l pour une dilution au 1/25ème
 Limite basse ⇒ seuil de quantification : 0.2 µg/l
- Valeurs d'alertes ou critiques si nécessaire : fax automatique pour valeurs >50 µg/l chez l'enfant
- Cas de recontrôle :
 - Mauvaise réponse de l'étalon interne (variation de ± 20%)
 - Nombre de coups > au dernier point de gamme



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

- Source d'erreur, interférence : 0

Zone thérapeutique ou valeurs de référence :

Enfant mineur :

Les plombémies réalisées chez les enfants mineurs font l'objet d'un système national de surveillance (arrêté du 5 février 2004)

- résultat de la plombémie > 50 µg/l : déclaration obligatoire du cas de saturnisme infantile par le médecin prescripteur auprès du médecin de santé publique de l'ARS à l'aide de la fiche de surveillance des plombémies et de déclaration obligatoire Cerfa

(https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12378.do).

- résultat de la plombémie > 25 µg/l : pas de déclaration obligatoire mais les nouveaux objectifs de gestion préconisés par le Haut Conseil de santé publique dans son rapport du 23 mai 2014 considèrent cette valeur comme un niveau de vigilance.

Valeurs de référence dans la population générale en France

< 60 µg/L chez les femmes (95ème percentile)

< 85 µg/L chez les hommes (95ème percentile)

Pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés, les valeurs limites biologiques à ne pas dépasser sont fixées à:

300 µg/L chez la femme

400 µg/L chez l'homme

Une surveillance médicale renforcée des travailleurs est assurée si la plombémie mesurée est:

> 100 µg/L chez la femme

> 200 µg/L chez l'homme

(Décret n° 2008-244 du 7 mars 2008 instituant les articles R4412-152 et R4412-160 du nouveau Code du Travail)

- Origine des valeurs :
 - Biotox INRS juin 2016
 - Décret n° 2008-244 du 7 mars 2008 (travailleurs exposés professionnellement)
 - Arrêté du 8 juin 2015 modifiant le modèle de la fiche de notification figurant à l'annexe 27 de l'arrêté du 22 août 2011 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses et autres maladies mentionnées à l'article D. 3113-7 du code de la santé (enfants mineurs)



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-224
Version : 07

Titre : Dosage du plomb dans le sang par ICP/MS

XIV INTRODUCTION DES RESULTATS

Responsabilité(s)	Action(s)
Technicien Biologie	4. Lire la série sur le logiciel Masshunter. Exporter ensuite les résultats sur Valdeb. 5. Sous Valdeb, valider les CQIs et les patients, qui sont envoyés sur TQC. Si les valeurs des contrôles sont justes, la série est automatiquement transférée sur OpenLab. Dans le cas contraire, la série est bloquée jusqu'à intervention. (cf. MOS-ORG-114 et/ou MOS-ORG-115).

XV ARCHIVAGE DES RESULTATS

Responsabilité(s)	Action(s)
Technicien Biologie	6. Conserver les résultats pendant 24 mois au sein de l'unité Physico-Chimie.

XVI CONSERVATION DES PRELEVEMENTS APRES ANALYSE

Responsabilité(s)	Action(s)
Technicien Biologie	7. Conserver les prélèvements durant 1 mois en réfrigéré

XVII DOCUMENTS DE REFERENCE

Liste des documents complémentaires auxquels la méthode fait appel pour son application :

Renseignements complémentaires concernant l'analyse	
Technique : maison	(portée B)
Existait-il un dossier de validation concernant cette analyse : oui <input checked="" type="checkbox"/>	Référence : DV-PHY-224-01
	non <input type="checkbox"/>
Est-il toujours valide : oui <input checked="" type="checkbox"/>	
	non <input type="checkbox"/>
Un nouveau ou un complément de dossier de validation est-il à donner : oui <input type="checkbox"/>	
	non <input checked="" type="checkbox"/>

Annexe D : Protocole de dosage du Cd



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

COPIE CERTIFIÉE
FORME À L'ORIGINAL

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

Rédacteur(s) : Y TAVET
Vérificateur(s) : F. FLOCH / D OLICHON
Approbateur(s) : A. JOLIVOT

Document imprimé le 08/02/19
Par : M. BERTRON
Pour diffusion

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09
Date d'application : 04/03/16

Visa :

**Ce mode opératoire annule et remplace les modes opératoires MOS-PHY-206 – Version 08
Objet de la révision : Mise à jour du préanalytique**

OBJET	Décrire une méthode de dosage de différents éléments dans le plasma/sérum, sang ou dans l'urine par une technique d'ICP/MS.
APPLICATION	Physico Chimie
SOMMAIRE	<ul style="list-style-type: none"> I Caractéristiques II Principe de la méthode III Prélèvement IV Domaine d'application V Conditions d'environnements VI Matériel VII Réactifs VIII Calibrateurs ou gammes IX CQI X ÉÉQ XI Mode opératoire XII Critères de validation XIII Interprétation des résultats XIV Introduction des résultats XV Archivage des résultats XVI Conservation des prélèvements après analyse XVII Documents de référence



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

DESCRIPTIF

I CARACTERISTIQUES

DISCIPLINE : PHARMACOSTPBM-TOXICOBM

Caractéristique ou grandeur mesurée – Nature de l'analyse : Recherche, identification ("screening") et/ou détermination de la concentration de métaux et métalloïdes

Code analyse OPENLAB : 51301, 58201, 52601, 58301, 52901, 52501, 54701, 53301, 54801, 548P1
Code paillasse : ALU, PBU, FEU, BIU, CUU, BIS, AGB, ASB, CDB
N° Portoir : P20, UPA, URN
Code IQS/TQC : ALU, PBU, FEU, BIU, CUU, BIS, AGB, ASB, CDB

II PRINCIPE DE LA METHODE

Les différents éléments sont analysés dans le sérum, le sang ou l'urine après dilution au 1/20 dans une solution à 2% butanol, 1% NH₄OH et 0,05% EDTA.

Le dosage est réalisé par étalonnage externe. Des standards internes (Scandium, Germanium, Rhodium, Indium, Iridium) sont ajoutés dans les standards et dans les échantillons à la concentration de 20 µg/l.

Les échantillons sont analysés avec l'ICP/MS Agilent 7500ce. Les cônes utilisés sont en nickel. Le système d'introduction de l'échantillon se compose d'un nébuliseur micro concentrique Micromist (400µl/min, Glass expansion) et d'une chambre de Scott double passage refroidie par effet Peltier. Les différents paramètres (débits de gaz, position de la torche, introduction de l'échantillon) sont optimisés à partir du logiciel Chemstation.

Lors de l'optimisation, un taux d'oxydes d'environ 0,9% (rapport CeO/Ce) est maintenu, ce qui permet d'assurer une décomposition efficace de l'échantillon et une excellente tolérance aux matrices chargées. Toutes les conditions, incluant les paramètres de l'octopole réaction system, sont réglées à partir du système. L'introduction est facilitée grâce à l'auto sampler Cetac ASX 520.



Mode Opératoire Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206

Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

III PRELEVEMENT

	Nature autorisée	Nature demandée	Quantité	Température autorisée avant analyse	Délai autorisé	Température et délai demandé au catalogue	Précautions particulières
Aluminium urinaire	urine	urine	10 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 28 jours	réfrigéré	Fin poste travail et fin de semaine
Plomb urinaire	urine	Urine	10 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 28 jours	réfrigéré	Urines de la nuit ou urines de 5 heures pour plomburie provoquée
Fer urinaire	urine	urine	5 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	14 jours 1 an 4 jours	réfrigéré	
Bismuth sérique	sérum	sérum ou plasma	1 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 3 jours	réfrigéré	Tube sans gel
Bismuth urinaire	urine	urine	10 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 3 jours	réfrigéré	
Cuivre urinaire	urine	urine	10 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 28 jours	réfrigéré	

3/12

Seules les versions papiers signées par un responsable secteur sont valides

D-QUA-026 – Version 09
Confidentiel au Laboratoire



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

	Nature autorisée	Nature demandée	Quantité	Température autorisée avant analyse	Délai autorisé	Température et délai demandé au catalogue	Précautions particulières
Manganèse urinaire	urine	urine 24h	10 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 7 jours	réfrigéré	Fin poste travail et fin de semaine
Argent sanguin	sang	sang	1 ml	Réfrigéré, congelé ou	1 mois 1 an	réfrigéré	Tube sans gel
Argent urinaire	urine	urine	10 ml	Réfrigéré, congelé ou	1 mois 1 an	réfrigéré	
Arsenic sanguin	sang	sang	2 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 28 jours	réfrigéré	Fin de poste de travail tube sans gel
Cadmium sanguin	sang	sang	2 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 28 jours	réfrigéré	Tube sans gel
Cadmium urinaire	urine	urine	10 ml	Réfrigéré, congelé ou ambiant	1 mois 1 an 28 jours	réfrigéré	

IV DOMAINE D'APPLICATION

Population concernée : homme, femme, enfant

V CONDITIONS D'ENVIRONNEMENT

Cf. POS-ORG-022



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

VI MATERIEL

Le matériel utilisé peut être différent du matériel cité ci-dessous. Dans ce cas, il doit impérativement être équivalent en matière de tolérance. Le N° Cerba du matériel utilisé en remplacement doit alors être conservé dans le carnet de maintenance du matériel remplacé. Lorsque la précision d'une grandeur n'influe pas sur la qualité du résultat, la mention « environ » peut lui être associée.

- ◊ ICP/MS 7500 ce AGILENT N° Cerba : 002757
- ◊ Passeur d'échantillon CETAC ASX 500 N° Cerba : 002758

VII REACTIFS

Libellé de la trousse	:	} Ø
Nom du fournisseur	:	
N° CE	:	
N° ANSM	:	
Référence de la trousse	:	
Référence de la notice fournisseur	:	
Code magasin	:	
Contenu	:	

Autres réactifs :

- Solution multiéléments (Al, As, Mn, , Cu, Ag, Fe, Cd, Pb, Bi) à 10mg/l(100mg/l pour le fer) (standard ICP/MS)WWR- code magasin : 2541 (prêt à l'emploi)
- Solution de scandium à 1g/l (standard ICP/MS) WWR- code magasin : 2588 (prêt à l'emploi)
- Solution de germanium à 1g/l (standard ICP/MS) WWR- code magasin : 2544 (prêt à l'emploi)
- Solution de rhodium à 1g/l (standard ICP/MS) WWR- code magasin : 2587 (prêt à l'emploi)
- Solution d'indium à 1g/l (standard ICP/MS) WWR- code magasin : 2547 (prêt à l'emploi)
- Solution d'iridium à 1g/l (standard ICP/MS) WWR- code magasin : 2586 (prêt à l'emploi)
- Butanol – code magasin : 2546
- Ammoniaque 25% suprapur WWR- code magasin : 1860 (prêt à l'emploi)
- EDTA BioChemika- code magasin : 7137
- Eau UHQ
- Solution diluante : dans une fiole de 500 ml en polypropylène mettre 10 ml de butanol, 5 ml de NH4OH à 25% et 0,25g d'EDTA ; ajuster à 500ml avec H2O UHQ .Préparation extemporanée
-
- Solution multiéléments à 100µg/l : diluer au 1/100 la solution multiéléments à 10 mg/l ; dans une fiole de 100 ml en polypropylène mettre 1 ml de la solution multiéléments à 10 mg/l, ajuster à 100 ml avec la solution diluante .Conservation : 1 semaine à t°ambiante.
- Solution de standards internes à 1 mg/l : dans une fiole de 100 ml en polypropylène, mettre 0,1 ml de chaque solution à 1g/l (Scandium, Germanium, Rhodium, Indium, Iridium) ; ajuster à 100 ml avec la solution diluante. Conservation : 1 mois à t°ambiante.



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

VIII CALIBRATEURS OU GAMMES

Libellé de la trousse	:	} Cf. Chapitre VII et XI
Nom du fournisseur	:	
N° CE	:	
N° ANSM	:	
Référence de la trousse	:	
Référence de la notice fournisseur	:	
Code magasin	:	
Contenu	:	

Fréquence : à chaque série

IX CQI

Libellé de la trousse	:	SERONORM TRACE ELEMENTS.SERUM, Urine, sang
Nom du fournisseur	:	INGEN
N° CE	:	OUI
N° ANSM	:	Ø
Référence de la trousse	:	201405,201505, 201605, 201205
Référence de la notice fournisseur	:	800625,800627, 800628,800604
Code magasin	:	3400, 7422,7421 et 3402
Niveau	:	1 pour urine et sérum, 1 et 2 pour sang
Contenu	:	6x3 ml et 6x5ml

Préparation du « CQI sérum»	:	Ajouter exactement 3 ml d'eau UHQ dans chaque flacon. Laisser reposer 30 min à température ambiante. Agiter doucement.
Préparation du « CQI sang»	:	Ajouter exactement 5 ml d'eau UHQ dans chaque flacon. Laisser reposer 30 min à température ambiante. Agiter doucement.
Préparation du « CQI urine»	:	Ajouter exactement 5 ml d'eau UHQ dans chaque flacon. Laisser reposer 30 min à température ambiante. Agiter doucement.
Durée de conservation après préparation	:	8 heures à température ambiante 7 jours entre 2°C et 8°C 1 mois à -20°C
Condition de conservation après préparation	:	Aliquotage et congélation

6/12

Seules les versions papiers signées par un responsable secteur sont valides

D-QUA-026 – Version 09
Confidentiel au Laboratoire



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

XIII INTERPRETATION DES RESULTATS

- Expression des résultats (unité) :
Les résultats sont exprimés en $\mu\text{g/l}$. Ils tiennent compte des dilutions des échantillons (facteur de dilution entré dans la table d'échantillons)
- Etendu :
Limite haute \Rightarrow limite de dilution = nombre de coups du point $50\mu\text{g/l}$
Limite basse \Rightarrow seuil de quantification (dossier de validation)

ALUMINIUM (urine)	PLOMB (urine)		FER (urine)	BISMUTH (sérum et urine)
10 $\mu\text{g/l}$	0.09 $\mu\text{g/l}$ (arrondi à 0,1 $\mu\text{g/l}$ sur OpenLab)		29.38 $\mu\text{g/l}$ (arrondi à 30 $\mu\text{g/l}$ sur OpenLab)	0.06 $\mu\text{g/l}$
CUIVRE (urine)	CADMIUM (sang et urine)	ARGENT (sang et urine)	MANGANESE (urine)	ARSENIC (sang)
0.98 $\mu\text{g/l}$ (arrondi à 1 $\mu\text{g/l}$ sur OpenLab)	0.20 $\mu\text{g/l}$	0.09 $\mu\text{g/l}$	0.42 $\mu\text{g/l}$ (arrondi à 0,5 $\mu\text{g/l}$ sur OpenLab)	0.24 $\mu\text{g/L}$ (arrondi à 0,3 $\mu\text{g/l}$ sur OpenLab)

- Valeurs d'alertes ou critiques si nécessaire : NA
- Cas de re-contrôle :
- Mauvaise réponse de l'étalon interne (variation de $\pm 20\%$)
- Nombre de coups > au dernier point de gamme
- Source d'erreur, interférence : \emptyset
- Valeurs de référence + origine des valeurs:
- ALUMINIUM urine :

Valeur de référence dans la population générale:
< 16 $\mu\text{g/l}$ (ou < 10 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) (95ème percentile - www.inrs.fr - version mars 2012)

Valeur-guide française: non déterminée

Valeur allemande (BAT): 60 $\mu\text{g/g}$ de créatinine en fin de poste en fin de semaine (mise à jour 2008)

Valeur finlandaise (BAL): 160 $\mu\text{g/l}$ le lundi avant le poste (mise à jour 2007)



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206

Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

PLOMB urine :

Valeur population générale : plomburie spontanée < 3 µg/l (95^{ème} percentile- www.inrs.fr - version mars 2012).

Valeur-guide française non déterminée en exposition professionnelle.

Valeur en Allemagne (BAT) : pour une exposition au plomb tétraéthyle et tétraméthyle 50 µg/l en fin de poste de travail (dernière modification 2008)

Valeur en Finlande (BAL) : pour une exposition au plomb organique (plomb tétraéthyle et tétraméthyle) 20 µg/l en fin de poste de travail et fin de semaine (dernière modification 2011).

CADMIUM sang

Valeur de référence dans la population générale : (www.inrs.fr - version juin 2015)

cadmium sanguin : < 1,0 µg/l chez les non-fumeurs

Sujet exposé professionnellement :

Valeur-guide française < 5,0 µg/l en exposition professionnelle (dernière modification 1997).

Valeur en Finlande (BAL) : 5,6 µg/l (dernière modification <2007).

Valeur américaine de l'ACGIH (BEI) : cadmium et composés inorganiques 5,0 µg/l (dernière modification 2001)

Valeur au Québec : 5,0 µg/l (dernière mise à jour 2012).

CADMIUM urine

Valeur de référence dans la population générale: (95ème percentile - www.inrs.fr - version juin 2015)

< 0,8 µg/g de créatinine chez un sujet non fumeur

< 1,0 µg/g de créatinine chez un sujet fumeur

Sujet exposé professionnellement :

Valeur-guide française : < 5,0 µg/g de créatinine (mise à jour 1997)

Valeur en Finlande (BAL) : 2,2 µg/l (dernière modification 2014).

Valeur américaine de l'ACGIH (BEI) : cadmium et composés inorganiques 5,0 µg/g de créatinine (dernière modification 2001).

Valeur au Québec : 5,0 µg/g de créatinine (dernière mise à jour 2012).



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

MANGANESE urine

Valeur de référence dans la population générale : (www.inrs.fr - Biotox – version juin 2015) < 0,4 µg/g de créatinine (95^{ème} percentile)

Valeur-guide française non déterminée en exposition professionnelle.

Valeurs en Allemagne, USA et Finlande non déterminées en exposition professionnelle.

ARSENIC sang

Valeur de référence dans la population générale : (www.inrs.fr - Biotox – version juin 2015) < 7,1 µg/l (95^{ème} percentile)

Sujet exposé professionnellement :

Valeur-guide française non déterminée en exposition professionnelle.

Valeurs en Allemagne, USA et Finlande non déterminées en exposition professionnelle.

ARGENT sang

Valeur de référence dans la population générale : (www.inrs.fr - Biotox – version juin 2015) < 0,5 µg/l (95^{ème} percentile)

Valeur-guide française non déterminée en exposition professionnelle.

Valeurs en Allemagne, USA et Finlande non déterminées en exposition professionnelle.

ARGENT urine

Valeur de référence dans la population générale : (www.inrs.fr - Biotox – version juin 2015) non déterminé

Valeur-guide française non déterminée en exposition professionnelle.

Valeurs en Allemagne, USA et Finlande non déterminées en exposition professionnelle.

BISMUTH sérum

Valeur de référence dans la population générale : (www.inrs.fr - Biotox – version juin 2015) < 0,05 µg/l (95^{ème} percentile)

Sujet exposé professionnellement : non déterminé

BISMUTH urine

Valeur de référence dans la population générale : (www.inrs.fr - Biotox – version juin 2015) < 0,03 µg/l (95^{ème} percentile)

Sujet exposé professionnellement : non déterminé



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

CUIVRE urine

Valeur population générale: < 20 µg/l (www.inrs.fr - version mars 2012)

Valeur-guide française non déterminée en exposition professionnelle.

Valeurs en Allemagne, USA et Finlande non déterminées en exposition professionnelle.

Valeur > 100µg/24H : suspicion de maladie de Wilson

Origine des valeurs : Ann. Clin. Biochem 1996; 33 ; 486-510, Andrew TAYLOR Détection and monitoring of disorders of essential trace elements

FER urine

Valeur population générale: N < 200 µg/g créatinine (www.inrs.fr - version mars 2012)

Valeur-guide française non déterminée en exposition professionnelle.

Valeurs en Allemagne, USA et Finlande non déterminées en exposition professionnelle.

Test au Desféral® : N = 18 à 27 µmol/6 heures. Les valeurs > 27 µmol peuvent être considérées comme pathologiques (résultats fiables en présence d'une fonction rénale normale).

Origine des valeurs : dictionnaire VIDAL

XIV INTRODUCTION DES RESULTATS

Responsabilité(s) Action(s)

Technicien Biologie Les résultats sont rendus via la connexion Valdeb.

XV ARCHIVAGE DES RESULTATS

Responsabilité(s) Action(s)

Technicien Biologie 4. Conserver les résultats pendant 24 mois au sein de l'unité Physico-Chimie.

XVI CONSERVATION DES PRELEVEMENTS APRES ANALYSE

Responsabilité(s) Action(s)

Technicien Biologie 5. Conservation des prélèvements après analyse 15 jours en réfrigéré



Mode Opératoire Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-206
Version : 09

Titre : Dosages simultanés d'ALUMINIUM (urine), PLOMB (urine), FER (urine), BISMUTH (sérum et urine), CUIVRE (urine), MANGANESE (urine), ARGENT (sang et urine), ARSENIC (sang), CADMIUM (sang et urine) par ICP/MS

XVII DOCUMENTS DE REFERENCE

<u>Renseignements complémentaires concernant l'analyse</u>	
Technique : maison	(portée B)
Existait-il un dossier de validation concernant cette analyse : oui <input checked="" type="checkbox"/>	Référence : DV-PHY-206-01
	non <input type="checkbox"/>
Est-il toujours valide : oui <input checked="" type="checkbox"/>	
	non <input type="checkbox"/>
Un nouveau ou un complément de dossier de validation est-il à donner : oui <input checked="" type="checkbox"/>	
	non <input type="checkbox"/>

Annexe E : Protocole de dosage du Hg



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

Rédacteur(s) : Y. TAVET
Vérificateur(s) : D. OLICHON
Approbateur(s) : A. JOLIVOT

Référence : MOS-PHY-064
Version : 11
Date d'application : 04/03/16

Document imprimé le 08/02/19
Par : M. BERTRON
Pour diffusion

Visa :

Ce mode opératoire annule et remplace le mode opératoire MOS-PHY-064 – Version 10
Objet de la révision : Mise à jour de la conservation des échantillons

OBJET	Décrire la méthode de dosage du mercure réalisé dans le sang total par la méthode d'absorption atomique sur FIMS 400.
APPLICATION	Physico Chimie
SOMMAIRE	<ul style="list-style-type: none"> I Caractéristiques II Principe de la méthode III Prélèvement IV Domaine d'application V Conditions d'environnements VI Matériel VII Réactifs VIII Calibrateurs ou gammes IX CQI X EEQ XI Mode opératoire XII Critères de validation XIII Interprétation des résultats XIV Introduction des résultats XV Archivage des résultats XVI Conservation des prélèvements après analyse XVII Documents de référence XVIII Annexes



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064
Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

DESCRIPTIF

I CARACTERISTIQUES

DISCIPLINE : PHARMACOSTPBM-TOXICOBM

Caractéristique ou grandeur mesurée – Nature de l'analyse : Recherche, identification ("screening") et/ou détermination de la concentration d'éléments inorganiques, et/ou électrolytes et/ou métaux et métalloïdes

Code analyse OPENLAB : 58001 – 580P1
Code paillasse : HGB
N° Portoir : P20
Code TQC : HGB

II PRINCIPE DE LA METHODE

Après minéralisation, le mercure organique est décomposé en mercure inorganique par addition de $KMnO_4$ et de $KBr-KBrO_3$. Le mercure est dosé par la méthode des vapeurs froides par absorption atomique.

III PRELEVEMENT

Nature :

- Autorisée : sang total EDTA
- Demandée : sang total EDTA

Quantité : 2.ml

Température et délai de conservation avant analyse :

		Délai autorisé	Demandé au catalogue
Ambiant	<input checked="" type="checkbox"/>	5 jours	<input type="checkbox"/>
Réfrigéré	<input checked="" type="checkbox"/>	1 mois	<input checked="" type="checkbox"/>
Congelé	<input checked="" type="checkbox"/>	1 an	<input type="checkbox"/>

Précautions particulières : Les tubes contenant du merthiolate sont à proscrire

IV DOMAINE D'APPLICATION

Population concernée : Homme, femme, enfant

V CONDITIONS D'ENVIRONNEMENT

Cf. POS-ORG-022.

2/12

Seules les versions papiers signées par un responsable secteur sont valides

D-QUA-026 – Version 09
Confidentiel au Laboratoire



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064

Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

VI MATERIEL

Le matériel utilisé peut être différent du matériel cité ci-dessous. Dans ce cas, il doit impérativement être équivalent en matière de tolérance. Le N° Cerba du matériel utilisé en remplacement doit alors être conservé dans le carnet de maintenance du matériel remplacé.

Lorsque la précision d'une grandeur n'influe pas sur la qualité du résultat, la mention « environ » peut lui être associée.

- ◇ Flow Injection Mercure System (FIMS 400) – Perkin Elmer N° Cerba : 008431
- ◇ Passeur automatique d'échantillon AS 90 – Perkin Elmer N° Cerba : 008432
- ◇ Minéralisateur MAXIDIGEST MX350 - Prolabo N° Cerba : 001802
- ◇ Logiciel AA WINLAB – Perkin Elmer

VII REACTIFS

Libellé de la trousse	:)
Nom du fournisseur	:
N° CE	:
N° ANSM	:
Référence de la trousse	: ∅
Référence de la notice fournisseur	:
Code magasin	:
Contenu	:)

Autres réactifs :

- ◇ Eau UHQ - Elga
- Solution étalon à 1 g/l de mercure dans HNO₃ 2 % Code magasin : 13434
- ◇ Acide chlorhydrique Suprapur - Code magasin : 14502
- ◇ Borohydrure de Sodium (NaBH₄) – Code magasin : 1494
- ◇ Hydroxyde de Sodium en pastille – Code magasin : 1012
- ◇ Dow CORNING 110A - B050-7226 – Perkin Elmer Code magasin : 56373
(anti-mousse)
- ◇ Permanganate de Potassium (KMnO₄) Code magasin : 51837
- ◇ Bromure de Potassium (KBr) – Code magasin : 1421
- ◇ Bromate de Potassium (KBrO₃) Code magasin : 51008
- ◇ Triton X 100 Ultrapur – Code magasin : 1688



Mode Opératoire Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064
Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

VIII CALIBRATEURS OU GAMMES

Libellé de la trousse	:)
Nom du fournisseur	:	
N° CE	:	
N° ANSM	:	
Référence de la trousse	:	Ø
Référence de la notice fournisseur	:	
Code magasin	:	
Contenu	:)

Fréquence : Ø

IX CQI

Libellé de la trousse	:	Contrôle pour analyse toxicologique du sang total
Nom du fournisseur	:	UTAK
N° CE	:	OUI
N° ANSM	:	Ø
Référence de la trousse	:	44522, level2
Référence de la notice fournisseur	:	Ø
Code magasin	:	44274
Niveau	:	1
Contenu	:	5 flacons de 3 ml

Préparation du CQI	:	Repris par 3 ml d'eau bidistillée. Laisser à température ambiante pendant 30 mn
Durée de conservation après préparation	:	1 mois
Condition de conservation après préparation	:	Entre 2 et 8°C

X EEQ

OUI
 NON



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064

Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

XI MODE OPERATOIRE

Responsabilité(s)	Action(s)
Technicien Biologie	<p>1. Préparer une solution réductrice de Borohydrure de Sodium.</p> <p>- Dans une fiole de 1 litre, mettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 0,7 g de NaBH_4 * 2 pastilles de NaOH * 2ml de DOW CORNING <p>Ajuster à 1 litre avec de l'eau UHQ. Homogénéiser. Conservation : 1 semaine à température ambiante.</p> <p>2. Préparer une solution d'acide chlorydrique à 3 %.</p> <p>- Dans une fiole de 1 litre, mettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ 30 ml d'Hcl suprapur <p>Ajuster à 1 litre avec de l'eau UHQ. Homogénéiser. Conservation : 3 mois à température ambiante.</p> <p>3. Préparer une solution de permanganate de Potassium à 0,5 g/l.</p> <p>- Dans une fiole de 1 litre , mettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 0,5 g de KMnO_4 <p>Ajuster à 1 litre. Homogénéiser. Conservation : 15 jours à température ambiante.</p> <p>4. Préparer une solution de permanganate de Potassium à 5 %.</p> <p>- Dans une fiole de 100 ml, mettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ 5 g de KMnO_4 <p>Ajuster à 100 ml avec H_2O UHQ. Homogénéiser. Conservation : 3 mois à température ambiante.</p> <p>5. Préparer le réactif d'oxydation.</p> <p>- Dans une fiole de 100 ml, mettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ 8 g de KBr ◊ 2,24 g de KBrO_3 <p>Ajuster à 100 ml avec H_2O UHQ. Homogénéiser. Conservation : 1 semaine à température ambiante.</p> <p>6. Préparer une solution de Triton X 100 à 1,2 %.</p> <p>- Dans une fiole de 100 ml, mettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,2 g de Triton X 100 <p>Ajuster à 100 ml avec H_2O UHQ. Homogénéiser. Conservation : 3 mois à température ambiante.</p>



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064
Version : II

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

Responsabilité(s) Action(s)

- Technicien Biologie
7. Préparer une solution stock de mercure à 10 mg/l.
Diluer au 1/100^{ème} la solution standard à 1 g/l dans HCl 1 M.
Homogénéiser.
Conservation : 3 mois à température ambiante.
 8. Préparer une solution de travail à 100 µg/l de mercure.
Diluer la solution stock au 1/100^{ème} dans l'eau UHQ.
Préparation extemporanée.
 9. Préparer la gamme.
- Dans des fioles de 100 ml répartir de la manière suivante :

	P0	P1	P2	P3	P4
	0	1µg/l	2,5µg/l	5µg/l	10µg/l
KMnO4 5%	25µL	25µL	25µL	25µL	25µL
HCl suprapur	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
Solution de travail à 100µg/l	—	1ml	2,5	5	10
H2O UHQ (QSP 100ml)	QSP	QSP	QSP	QSP	QSP

Les points de gamme à 1 - 2,5 - 5,0 et 10 µg/l (concentrations réelles) correspondent à des points 50-125-250-500 nmol/l (en tenant compte de la dilution au 1/10 des échantillons de sang et du facteur de conversion de µg/l en nmoles /l (1 / 0,20059)

Conservation 2 mois à température ambiante en flacon polyéthylène correctement bouché.

10. Préparer les sangs de la manière suivante : (dilution au 1/10)

Mettre un CQ en début de série.

Mettre les réactifs dans l'ordre ci-dessous :

- 0,5 ml de sang
- + 0,5 ml de solution de triton à 1,2 %
- + 3,5 ml d'eau UHQ
- + 0,5 ml de KBr/KBrO₃

11. Placer les standards et les échantillons sur le passeur automatique.

Lancer la série. (voir « condition opératoire » en **annexe 1**).

6/12

Seules les versions papiers signées par un responsable secteur sont valides

D-QUA-026 - Version 09
Confidentiel au Laboratoire



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064

Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

XII CRITERES DE VALIDATION

1) CQI

CQI paramétré sur TQC :

- * niveau : 1
- * fréquence de passage : à chaque série
- * le CQI valide l'étalonnage de la série
- * règles d'interprétation de la valeur du CQI :
 - < 2 écarts types : VALIDE
 - 2 écarts types < CQI < 3 écarts types : ALARME
 - < 3 écarts types : REFUS

2) Autres critères de validation

∅

XIII INTERPRETATION DES RESULTATS

Responsabilité(s) Action(s)

Technicien Biologie 12. Vérifier les éléments de validation de la série (CQI, coefficient de corrélation, % de RSD).

13. Rendre < 5 nmoles/l tous les résultats < 5 nmol/l.

- Expression des résultats (unité) nmol/l
- Etendu
 - limite dilution (dernier point de gamme) ⇒ 500 nmol/l
 - limite de quantification ⇒ 5 nmol/l
- Valeurs d'alertes ou critique si nécessaire Toute valeur > 75 nmol/l est considérée comme toxique car > à la limite de l'INRS
- Cas de recontrôle : Contrôler tous les échantillons > 500 nmol/l en les diluant.
- Source d'erreur, interférence : ∅

7/12

Seules les versions papiers signées par un responsable secteur sont valides

D-QUA-026 – Version 09
Confidentiel au Laboratoire



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064
Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

- Valeurs de référence et origine des valeurs

Valeur de référence dans la population générale (source Biotox – INRS – version juin 2015) : < 25 nmol/l (soit < 5 µg/l) (95^{ème} percentile)

Sujets exposés professionnellement :

- valeur-guide française (VGF) : < 75 nmol/l (soit < 15 µg/l) de mercure inorganique total sanguin en fin de poste et fin de semaine pour une exposition au mercure et composés inorganiques (dernière mise à jour 1997).
- valeur finlandaise (BAL) : < 50 nmol/l (soit < 10 µg/l) de mercure inorganique sanguin (dernière modification 2009)
- valeur suisse et au Québec : < 75 nmol/l (soit < 15 µg/l) en fin de poste après plusieurs postes (dernière modification 2007)
- valeur américaine (BEI de l'ACGIH) non déterminée

XIV INTRODUCTION DES RESULTATS

Responsabilité(s)	Action(s)
Technicien Biologie	<p>14. Rendre les résultats en nmoles/l sans décimales.</p> <p>Les résultats donnés par le logiciel AA WINLAB tiennent compte de la dilution de sang et du poids moléculaire du mercure (200). Analyse connectée via Valdeb Série.</p> <p>Le transfert des données sur Valdeb se fait avec le « Reformat Data » :</p> <p>Dans « reformat data » ouvrir le « design » valdeb puis choisir le fichier à transférer. Cliquer sur « save résultat » pour transférer le fichier. Valider la série suivant le MOS d'utilisation de ValdebSérie (cf. MOS-BIO-047).</p> <p>RMQ : le reformatage peut être automatique en sélectionnant sur le logiciel AA Winlab l'option « automatic reformat » et en choisissant le « design » Valdeb.</p>



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064

Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

XV ARCHIVAGE DES RESULTATS

Responsabilité(s) Action(s)

Technicien Biologie 15. Classer les données brutes après les avoir paraphées dans le classeur « FOUR » du mois en cours.

16. Conserver les données brutes pendant 24 mois, puis les détruire.

XVI CONSERVATION DES PRELEVEMENTS APRES ANALYSE

Responsabilité(s) Action(s)

Technicien Biologie 17. Ranger les tubes après analyse sur le portoir « P20 » se trouvant dans le réfrigérateur

18. Transférer le portoir en chambre froide lorsqu'il est plein. Le ranger dans le chariot « Absorption Atomique ».

19. Conserver les tubes pendant 1 mois, puis les détruire.

XVII DOCUMENTS DE REFERENCE

∅

Renseignements complémentaires concernant l'analyse

Technique : maison (portée B)

Existait-il un dossier de validation concernant cette analyse : oui non Référence : DV-PHY-064-01

Est-il toujours valide : oui non

Un nouveau ou un complément de dossier de validation est-il à donner : oui non

XVIII ANNEXES

1. CONDITIONS OPERATOIRES
2. SCHEMA DE MONTAGE DU FIMS 400 POUR LE DOSAGE DES MERCURES SANGUINS



Mode Opératoire Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064
Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

ANNEXE 1 : CONDITIONS OPERATOIRES

Perkin-Elmer AANLab: 03/07/2008, 19:25:47

Identification

Method Name: Hg sang
Technique: FIAS-MHD
Method Desc: Le BOC est fait juste avant le READ
Element: Hg
Instrument Model: FIMS

Remarks:

Instrument

Wavelength (nm): 253.7
Slit Width: 0.7
Read Time (sec): 50.0
Read Delay (sec): 0.0
BOC Time (sec): 2

Signal Type: AA
Signal Measurement: Peak Height
Smoothing (pts): 3

Modified Spectrometer Settings: 00
Lamp Current: Value in Align Lamps

Calibration

Equations, Units, and Replicates:

Element	Calibration Equation	Calibration Units	Sample Units	Max Decimal Places	Max Significant Figures
Hg	Linear, Zero Intercept	nmol/L	nmol/L	1	4

Replicates: Fixed

Calib. Std.	ID	Conc. (nmol/L)	A/S Loc
Calib. Blank	90		1
Calib. Std. 1	91	50	2
Calib. Std. 2	92	125	3
Calib. Std. 3	93	250	4
Calib. Std. 4	94	500	5

Autosampler Setup
Tray Type: Tray B

Wash
Frequency: Between All Samples
Cycles: 2
1 to 1
Location of Wash Solution: 0

FIAS

Operation

Sample Volume (µL): 500

Use Preconcentration? No

Flow Injection Program

Step	Time (sec)	Flow Speed	Pump 1 Speed	Pump 2 Speed	Valve Position	Read Step	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pruffill	10	100	100	100	Fill	X									
1	10	100	100	100	Fill	X									
2	30	100	100	100	Inject	X									
3	55	100	100	100	Inject	X	X								
4	1	100	100	100	Fill					X					

Steps to Repeat: 1 to 1

Number of repeats: 0

Page -1-



Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064
Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

ANNEXE 1 (SUITE) : CONDITIONS OPERATOIRES

Perkin-Elmer AASWinLab: 03/07/2009, 19:25:49

Checks

Check correlation coefficient?Yes
Recalibrate instrument periodically?No
Analyze standards at end of run?No
Check Precision?No
Reanalyze samples beyond calibration range?No
Perform matrix check calculations?No

Quality Control

Concentration Units: Calibration (nmol/l)

Periodic Timing of Analyses

Count: Samples Interrupt sample to analyze QC: No
Frequency: Same for all QC's, 1

Maximum Retries After QC Failure

Maximum allowed reanalyses: 1 Action when maximum exceeded: Continue

Options

Results Display - Modified Settings: No
Printed Log - Modified Settings: Yes
Peaks to Save: None

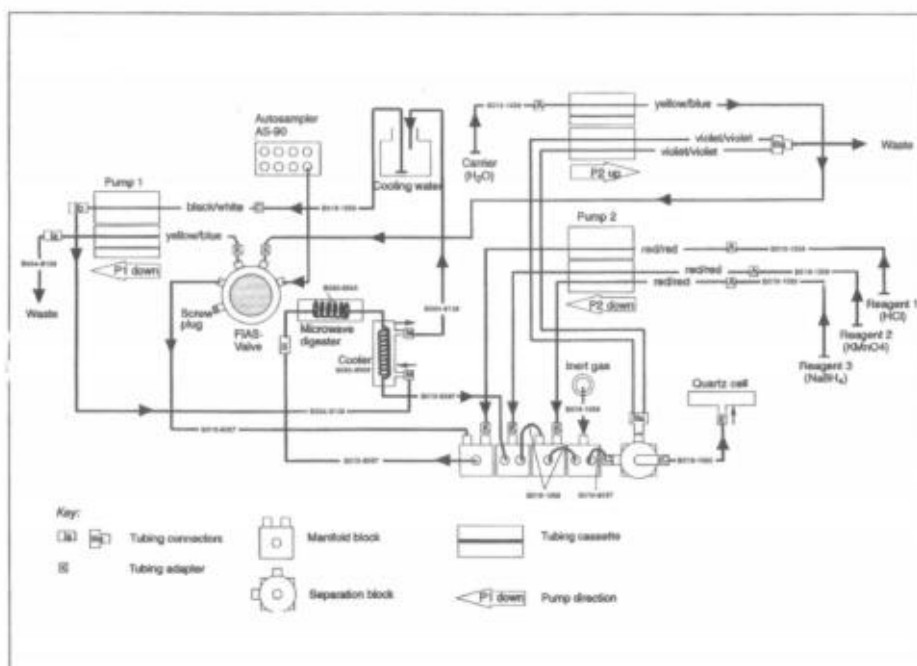


Mode Opérateur Standard (MOS) Analytique

Référence : MOS-PHY-064
Version : 11

Titre : Dosage du mercure sanguin par la méthode d'absorption atomique

ANNEXE 2 : SCHEMA DE MONTAGE DU FIMS 400 POUR LE DOSAGE DES MERCURES SANGUINS





Publications

Résumé

Introduction : Les naissances prématurées constituent l'une des principales causes de mortalité néonatale aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Elles demeurent de nos jours la préoccupation majeure des structures de santé vue la complexité des étiologies et la multitude de facteurs de risques ainsi l'exposition aux facteurs environnementaux tels que les métaux lourds pendant la grossesse comportent un risque élevé pour la mère ainsi que pour le fœtus. L'Objectif de cette recherche est de déterminer les différents facteurs de risque de la prématurité dans l'ouest de l'Algérie (ville d'Oran et Sidi Bel Abbès) et de rechercher une éventuelle association entre l'exposition maternelle aux métaux lourds, plomb (Pb), cadmium (Cd) et mercure (Hg) pendant la grossesse et la survenue de la prématurité.

Matériel Méthodes : Deux études ont été conduites durant la période de notre recherche. La première étude épidémiologique, rétrospective et comparative a été réalisée sur un échantillon de 1640 nouveau-nés. Elle s'intéresse à l'étude des facteurs de risque de la prématurité dans la région d'Oran et Sidi Bel Abbès. La deuxième étude prospective et analytique a été réalisée sur 70 femmes enceintes à Sidi bel abbés. Elle s'est particulièrement penchée sur l'impact de l'exposition maternelle à certains facteurs environnementaux tel que les métaux lourds (Pb, Cd et Hg) sur la survenue de la prématurité. Le dosage de ces métaux lourds a été réalisé sur du sang de cordon ombilical à l'aide de deux techniques analytiques, la Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA) et la Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif (ICP-MS).

Résultats : Sur les 1640 nouveau-nés admis dans l'unité de néonatalogie au cours de la première étude, 29% étaient né avant terme. Nos résultats révèlent que les antécédents médicaux, les pathologies maternelles et le niveau socio-économique étaient des facteurs de risque maternels pour la prématurité. Par ailleurs, le suivi de la grossesse était une variable protectrice. Les grossesses multiples et les malformations congénitales, l'insuffisance pondérale à la naissance, le score d'apgar, la réanimation au service de néonatalogie étaient des facteurs de risque fœtaux. Le dosage des métaux lourds a révélé que les concentrations moyennes de plomb, de cadmium et de mercure dans le sang de cordon, étaient respectivement de : 18,97 µg / L, 0,26 µg / L et 6,20 nmol / L. Il y avait une corrélation hautement significative directe entre les concentrations de plomb dans le cordon et l'âge gestationnel ($r = 0,43$; $P = 0,017$). Nous avons constaté que l'âge gestationnel et le poids à la naissance étaient inversement corrélés à la concentration de mercure dans le cordon ($r = 0,44$ et $r = 0,57$ respectivement). Aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations de cadmium dans le cordon et l'âge gestationnel.

Conclusion : Cette étude offre un premier aperçu sur les facteurs de risque de la prématurité à Sidi Bel abbès et à Oran. Elles démontrent également que les femmes enceintes de cette région étaient exposées à des concentrations élevées de métaux lourds. D'autres recherches avec un effectif exhaustif sont nécessaires afin d'évaluer de façon plus précise l'impact de chaque facteur de risque et de déterminer le taux d'imprégnation en métaux lourds des femmes de cette région.

Mots clé : Prématurité. Plomb. Cadmium. Mercure. Facteurs de risque. Oran- Sidi Bel Abbés.