



Université
de Limoges

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Vitamines et grossesse : intérêt de la supplémentation ciblée en vitamine D et vitamine B9

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 29 mai 2015

par

Marie COLOMBIER

née le 12 février 1988, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Professeur Alexis DESMOULIÈRE..... Président

Docteur Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de conférences..... Directrice

Docteur Maryse FIORENZA, Praticien hospitalier..... Juge

Docteur Carine PAREL, Pharmacien..... Juge



Université
de Limoges

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Vitamines et grossesse : intérêt de la supplémentation ciblée en vitamine D et vitamine B9

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 29 mai 2015

par

Marie COLOMBIER

née le 12 février 1988, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Professeur Alexis DESMOULIÈRE..... Président

Docteur Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de conférences..... Directrice

Docteur Maryse FIORENZA, Praticien hospitalier..... Juge

Docteur Carine PAREL, Pharmacien..... Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – EMERITES :

DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
ODART Nicole	PHARMACOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MERCIER Aurélien

PARASITOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

PASCAUD Patricia
CERAMIQUES

PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

SIMON Alain

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

TROUILLAS Patrick
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

VIGNOLES Philippe
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

PARENT Marianne
GALENIQUE

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE

VEDRENNE Nicolas

CHIMIE ANALYTIQUE

MTAKIDI Jean-Pierre

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

CHEMIN Guillaume

BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

DETACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

Remerciements

À Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIÈRE,

Professeur de Physiologie à l'Université de Limoges.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

À Madame le Docteur Françoise MARRE-FOURNIER,

Maître de conférences en Biochimie et Biologie Moléculaire.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

À Madame le Docteur Maryse FIORENZA,

Praticien hospitalier au CHU de Limoges.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites, en acceptant d'être membre de ce jury. Merci pour vos compétences, votre savoir, vos conseils.

À Madame le Docteur Carine PAREL,

Pharmacien d'officine à Limoges.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury.

À mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue et « supportée » pendant ce travail et pendant toutes ces années d'études. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans votre aide et vos encouragements. Merci de croire en moi.

À ma sœur Alice,

Pour nos moments partagés. Merci de m'avoir toujours encouragée.

À ma grand-mère,

Pour avoir toujours pris soin de moi. Merci pour ta bienveillance.

À mes grands-parents,

Pour avoir été là pour moi. J'espère que vous seriez fiers de moi aujourd'hui.

À mes amis,

Sibylle, Julie, Aurélie, Olivier, Marie-Anne, Charlotte, Juliette, Erwann, Philippe, Nathalie, Pauline,

Pour toutes ces amitiés qui ont grandi sur les bancs de la fac. A nos fou-rires, nos soirées. Merci pour votre écoute, votre bonne humeur et votre présence à mes côtés.

À mes amies,

Delphine, Manon, Julie,

Pour votre fidélité depuis de nombreuses années déjà. Merci pour ces précieux moments avec vous et ceux encore à venir.

Je remercie mes amis et ma famille d'être présents.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai dû oublier.

Droits d'auteurs

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

Sommaire

Table des abréviations	9
Introduction.....	12
1. La femme enceinte et ses besoins.....	13
1.1. La grossesse	13
1.2. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte	32
1.3. Surveillance nutritionnelle pendant la grossesse	57
2. Les vitamines et la grossesse : intérêt pour la vitamine D et la vitamine B9	61
2.1. Généralités	61
2.2. La vitamine D	63
2.3. La vitamine B9.....	90
3. Les vitamines à l'officine	110
3.1. La vitamine D	110
3.2. La vitamine B9.....	122
3.3. Les compléments multivitaminiques.....	128
3.4. Fiche conseil concernant l'alimentation avant et pendant la grossesse.....	134
Conclusion.....	143
Annexes	145
Références bibliographiques.....	152
Table des matières.....	164
Table des illustrations.....	167
Table des tableaux.....	168
Table des annexes	169

Table des abréviations

ADN :	acide désoxyribonucléique
AESA :	agence européenne de sécurité des aliments
AFTN :	anomalie de fermeture du tube neural
AG :	acides gras
ALA :	acide α -linoléinique
AMM :	autorisation de mise sur le marché
ANC :	apports nutritionnels conseillés
ANSES :	agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARN :	acide ribonucléique
BHT :	buthylhydroxytoluène
CaBP :	calcium-binding protein
CNAMTS :	caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNGOF :	collège national des gynécologues et obstétriciens de France
CoA :	coenzyme A
CRAT :	centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV :	centre régional de pharmacovigilance
CT :	cytotrophoblaste
CTEV :	cytotrophoblaste extravilleux
DBP :	vitamine D binding protein
DGS :	direction générale de la santé
DHA :	acide docosahexaénoïque
DHF :	dihydrofolate
dTMP :	désoxythymidine monophosphate
dUMP :	désoxyuridylate monophosphate
EPA :	acide éicosapentaénoïque
ER :	équivalent rétinol
FCS :	fausse couche spontanée
FCSR :	fausses couches spontanées répétées

FDA : food and drug administration
FGF23 : fibroblast growth factor
FPGS : foylpolylglutamyl synthétase
FSH : hormone folliculo-stimulante
GRIO : groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
HAS : haute autorité de santé
hCG : hormone chorionique gonadotrope
HCSP : haut conseil de la santé publique
hLP : hormone lactogène placentaire
HTA : hypertension artérielle
IMC : indice de masse corporelle
IOM : institute of medicine
LH : hormone lutéinisante
MB : métabolisme de base
MDIS : système d'information sur la carence en micronutriments
MS : méthionine synthétase
MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase
OMS : organisation mondiale de la santé
PaCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone
PaO₂ : pression partielle en dioxygène
PMO : prescription médicale obligatoire
PNNS : plan national nutrition santé
PTH : parathormone
RANK : receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RCIU : retard de croissance intra-utérin
RXR : récepteur de l'acide rétinoïque
SA : semaine d'aménorrhée
SAH : S-adénosyl-homocystéine
SAM : S-adénosyl-méthionine
THF : tétrahydrofolate

TRPV6 : transient receptor potential cation channel, family V, member 6
TSH : hormone thyroïdostimuline
UI : unités internationales
UVB : ultraviolets B
VDR : récepteur vitaminique D
VDRE : éléments de réponses à la vitamine D
VMNIS : système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux

Introduction

La mise en place d'une politique nutritionnelle est apparue en France, au cours des dernières années, comme une priorité de santé publique. Différentes actions, mesures et réglementations de santé publique ont été mises en place par les différents acteurs.

Pour le bon déroulement de la grossesse et la croissance du fœtus, l'alimentation constitue un facteur important. Le choix des aliments doit être également pensé en tenant compte de leur apport en vitamines. Au cours de cette période très particulière, la femme enceinte doit être en mesure de couvrir les besoins nutritionnels augmentés de son organisme ainsi que ceux de l'enfant à naître.

L'importance curative et préventive de la vitamine D et de la vitamine B9 est un sujet incontournable dans la vie d'un couple dès son désir d'enfant. La question de la supplémentation pendant la grossesse pourrait permettre d'améliorer, en toute innocuité, la santé de la mère et du bébé.

Près de 80 % de la population adulte française présenterait une insuffisance en vitamine D. De plus, les femmes enceintes constituent l'une des populations à risque de déficience en vitamine D. Concernant la vitamine B9, 7 % des femmes en âge de procréer en 2014 présentent un risque de déficit en folates aux conséquences pouvant être désastreuses.

En premier lieu, nous reprendrons brièvement la physiologie de la femme enceinte. Nous nous intéresserons aux répercussions des modifications engendrées par la grossesse et les adaptations mises en place pour permettre la nutrition et la croissance du futur enfant. Les principaux minéraux, vitamines et oligoéléments seront présentés en fonction de leur nécessité et de leur impact sur les besoins de la femme enceinte.

Puis nous aborderons la partie centrale de cette thèse : la vitamine D et la vitamine B9. Elles seront décrites sous leurs différents aspects et en particulier pour leur action lors de la grossesse. Les recommandations des diverses entités médicales seront exposées concernant la supplémentation de ces femmes.

Enfin la troisième partie sera consacrée aux différentes possibilités de suppléments de la femme enceinte que ce soit en vitamine D, en vitamine B9 mais également en multivitamines. Seront donc listées de manière non exhaustive les différents médicaments et compléments alimentaires dispensés à l'officine.

1. La femme enceinte et ses besoins

1.1. La grossesse

1.1.1. Généralités [1]

La grossesse est un état physiologique particulier et non un état pathologique au cours duquel l'organisme maternel subit de nombreuses adaptations. Ces ajustements physiques, comportementaux et métaboliques peuvent résulter de changements hormonaux, de contraintes mécaniques ou de nouveaux besoins.

Leurs objectifs principaux sont : le maintien de l'homéostasie maternelle, l'aide à la croissance et au développement du fœtus ainsi que la préparation à l'allaitement. Il faut souligner que l'alimentation a un rôle déterminant pour faire face à ces changements.

1.1.2. Les phases de la grossesse [2]

La grossesse est généralement divisée en trimestres comportant chacun environ treize semaines d'aménorrhée (SA). Il est également possible de la scinder en trois grandes périodes de développement :

- La **période péri-implantatoire** s'étend de la conception à la 3^e SA. Elle comprend la migration de l'œuf vers l'utérus, sa segmentation ainsi que son implantation dans l'endomètre. Cette période est souvent associée à la loi « du tout ou rien » : mort embryonnaire ou absence d'effet. Durant cette phase, peu d'échanges fœto-maternels sont réalisés, ce qui limite donc les conséquences d'une exposition médicamenteuse ;

- La **période embryonnaire**, dite d'organogenèse correspondant aux trois premiers mois de grossesse (de la 4^e à la 10^e SA). Durant cet intervalle, l'ébauche de tous les organes est mise en place selon un calendrier précis. A ce niveau le risque d'atteintes morphologiques est maximal. En effet, l'administration d'un médicament à cette période est susceptible d'engendrer des effets tératogènes. Un médicament ou tout autre agent exogène ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu.

Par exemple, un médicament responsable d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sera sans conséquence, de ce point de vue, s'il est administré après la fermeture du tube neural (aux environs du 29^e jour post-conceptionnel) ;

– La **période fœtale** débute après l'organogenèse alors que la morphogenèse est pratiquement terminée et s'étend jusqu'à l'accouchement. Pendant cette dernière phase, les organes continuent leur croissance et acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique. La femme enceinte effectuant une prise médicamenteuse s'expose à des effets fœtotoxiques immédiats ou retardés. Ils se traduisent par exemple par un défaut de la croissance, de la maturation histologique ou de la fonction des organes en place (figure 1).

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), chargés d'assurer des missions d'information et d'expertise sur les risques tératogènes et fœtotoxiques des médicaments, peuvent apporter une aide aux professionnels de santé.

De manière globale, la première moitié de la grossesse est une période de préparation, avec constitution des réserves maternelles qui seront utilisées lors de la croissance fœtale durant la seconde moitié de la grossesse.

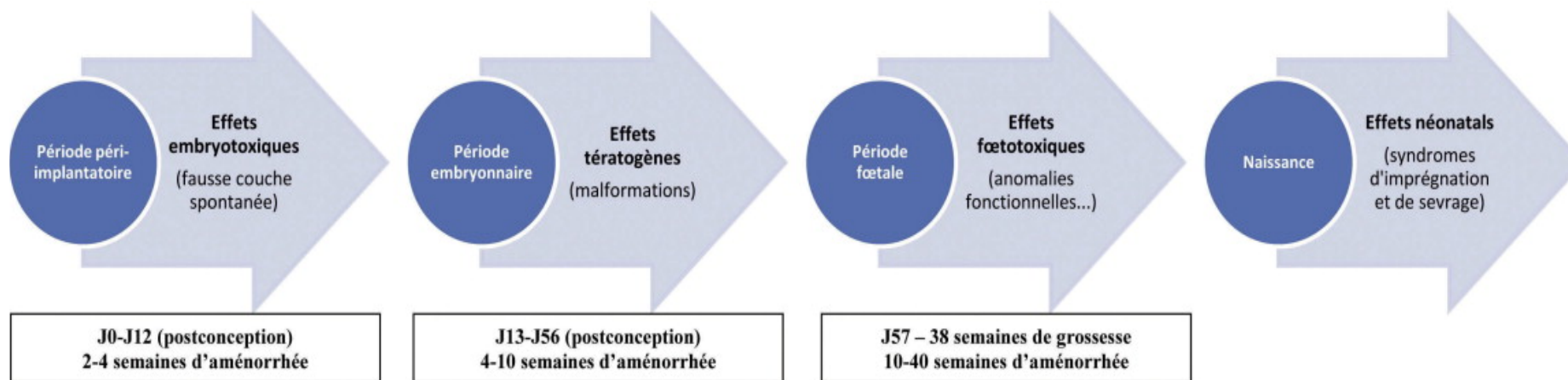


Figure 1 : Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement [2]

1.1.3. La physiologie de la reproduction [3], [4], [5]

Le cycle menstruel de la femme est séparé en deux phases successives :

- **La phase folliculaire** ou période pré-ovulatoire constitue l'étape de maturation d'un follicule ovarien. Cette structure renferme initialement un ovocyte ou ovule qui arrivera à maturité dans un délai variant entre 12 et 20 jours. Le follicule synthétise des hormones tout en se développant, les œstrogènes ;

- **La phase lutéale** ou période post-ovulatoire se situe après l'ovulation et jusqu'au dernier jour du cycle ovarien. Le follicule ayant libéré l'ovocyte se transforme en corps jaune et se met à sécréter une nouvelle hormone en plus des œstrogènes, la progestérone. Sa durée moyenne est de 14 jours.

Ces deux phases sont séparées par l'ovulation qui survient environ 14 jours avant le début des menstruations. Le follicule se rompt et laisse échapper un ovule.

En cas de fécondation de l'ovocyte par un spermatozoïde, le corps jaune continue ses sécrétions d'hormones permettant à la grossesse de se mettre correctement en place. Sous l'influence de la progestérone, la paroi de l'utérus appelée endomètre se prépare à la nidation de l'embryon. Le produit de conception atteint l'utérus après une lente migration vers le 7^e jour après fécondation.

En absence de fécondation, la durée de vie du corps jaune est limitée à 12 jours. Il va cesser de sécréter de la progestérone et disparaître par la suite induisant la chute des taux plasmatiques d'hormones. Ce mécanisme va alors entraîner la dégénérescence de la muqueuse utérine, la reprise de l'activité contractile du muscle utérin et provoquer les menstruations.

1.1.3.1. Formation d'un nouvel organe : le placenta [6], [7], [8]

Suite à la fécondation, l'œuf va entamer des divisions cellulaires encore appelées segmentation tout en migrant du premier tiers externe de la trompe vers la cavité utérine. L'œuf pénètre dans celle-ci au stade appelé **morula** jusqu'à atteindre le stade de développement embryonnaire appelé **blastocyste**.

Dans le blastocyste, les cellules se différencient en deux couches cellulaires :

- Une couche externe, nommée le **trophoblaste** qui enveloppera l'embryon puis après le fœtus, participant à la nutrition et à la sécrétion d'hormones ;
- Une couche interne, nommée l'**embryoblaste** formant le **bouton embryonnaire** et qui donnera naissance par la suite au nouveau-né.

1.1.3.1.1. L'implantation [9]

Le blastocyste peut dès à présent entamer sa **nidation** ou **implantation** dans la paroi utérine, du côté du bouton embryonnaire. Le début de l'implantation intervient aux environs du 7^e jour de développement correspondant au 21^e jour du cycle. C'est à partir de cette insertion du blastocyste entre les cellules épithéliales de la muqueuse utérine que se forme le **placenta** (figure 2).

A leur contact, le trophoblaste devient extrêmement invasif et permet l'enfouissement de l'œuf. Les cellules qui le composent se divisent et se différencient rapidement. Le trophoblaste prolifère activement au point de fixation : il en résulte un syncytium dérivé du trophoblaste, le **syncytiotrophoblaste**, directement au contact de l'endomètre.

Le reste du trophoblaste, qui sépare le bouton embryonnaire du syncytiotrophoblaste, reste constitué de cellules bien individualisées et prend le nom de **cytotrophoblaste** (CT).

En parallèle, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques dépendant des sécrétions ovariennes d'œstrogènes et de progestérone.

Le trophoblaste se différencie juste après la phase initiale de la nidation en :

- **Trophoblaste villeux**, lieu des échanges fœto-maternels (gazeux et de nutriments) et impliqué dans la fonction endocrinienne du placenta ;
- **Trophoblaste extravilleux**, qui participe à l'ancrage du placenta dans l'endomètre.

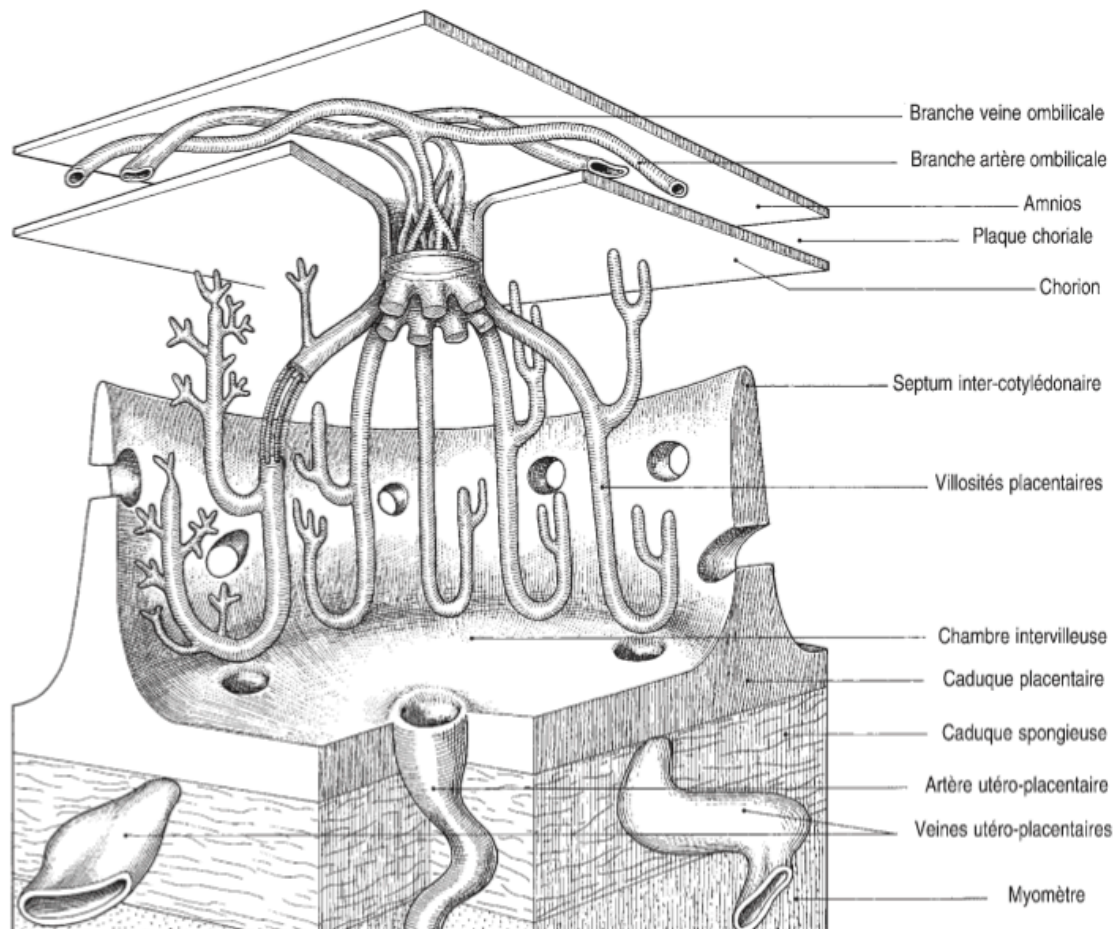


Figure 2 : Schéma du placenta [8]

1.1.3.1.2. Développement des villosités choriales [10]

La face fœtale du placenta est appelée **plaque choriale** et la face maternelle, **plaque basale**. Le placenta humain est composé de villosités choriales, unités structurales et élémentaires mises en place très précocement.

La **villosité choriale** apparaît dans sa constitution définitive vers la 3^e semaine après la fécondation. Deux types de villosités se distinguent alors : la première ancrée dans l'utérus maternel et nommée **villosité crampon**, l'autre **flottante** dans la chambre intervilleuse qui est irriguée par le sang maternel (figure 3).

La villosité crampon est ancrée dans l'endomètre maternel par des colonnes de cytotrophoblaste extravilleux (CTEV) qui vont migrer et envahir l'endomètre. Dans sa structure définitive, la villosité flottante est formée d'un axe mésenchymateux contenant les vaisseaux fœtaux et recouverte d'une couche interne de cytotrophoblaste villositaire et d'une couche externe, le syncytiotrophoblaste, qui est au contact du sang maternel.

Le placenta est un organe éphémère, indispensable au développement fœtal, constituant ainsi **l'unité fœtoplacentaire**. De plus, sa formation et sa croissance accompagnent toute l'embryogenèse. Chez l'homme, le placenta est de type **hémochorial**, c'est-à-dire que les villosités placentaires fœtales sont directement en contact avec le sang maternel.

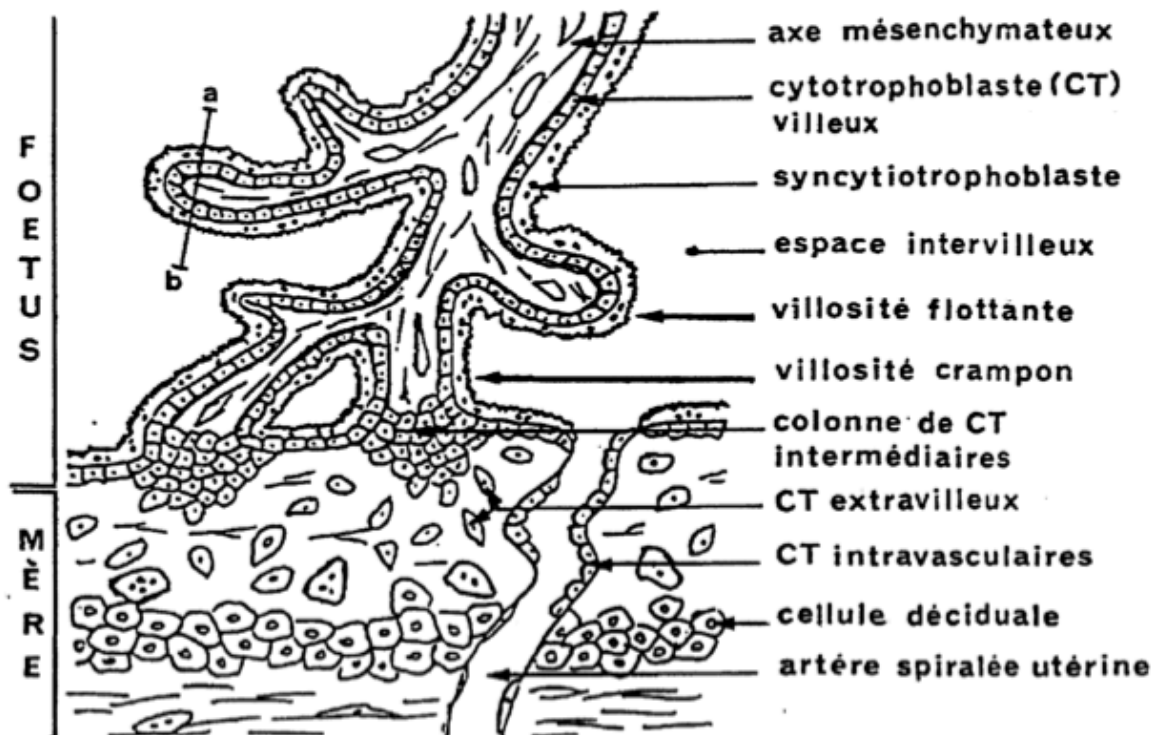


Figure 3 : Représentation schématique de la villosité chorale humaine [11]

1.1.3.1.3. La circulation du placenta [8], [12]

Le développement rapide de l'embryon rend indispensable la mise en place d'un système d'échange plus performant que la diffusion simple suffisant à sa nutrition dans les premiers temps. Le développement de la **circulation utéro-placentaire** se met donc en place progressivement. Il s'agit en réalité d'une **double circulation** en parallèle, la circulation maternelle et la circulation fœtale entre lesquelles s'interpose le trophoblaste :

- **La circulation fœtale** est établie par le cordon ombilical, composé de deux artères et d'une veine. Ces deux artères ombilicales conduisent le sang de l'embryon vers le placenta et la veine ombilicale ramène le sang, qui a circulé dans les villosités choriales, vers le cœur de l'embryon ;

- **La circulation maternelle** comprend les artères utéro-placentaires, par lesquelles le sang arrive dans la chambre intervillieuse au niveau de la plaque choriale. Le sang maternel circule ensuite autour des villosités placentaires permettant les échanges entre la mère et le fœtus. Le sang est enfin repris par les sinus veineux. Le retour veineux est ensuite assuré par les veines utérines. Dans le placenta humain, comme vu précédemment, le sang maternel est en contact direct avec les villosités choriales, au niveau de la chambre intervillieuse.

Ainsi, les circulations maternelle et fœtale sont séparées par une structure d'origine fœtale, la « barrière placentaire » constituée par l'endothélium des capillaires placentaires, le mésoenchyme qui les entoure et le trophoblaste, le cytotrophoblaste (en couche discontinue en fin de grossesse) et le syncytiotrophoblaste. Ces deux circulations se rapprochent l'une de l'autre afin de faciliter les échanges par diffusion des gaz et des métabolites mais n'entrent jamais en contact.

En résumé, provenant du fœtus, le sang désaturé arrive au placenta par deux artères ombilicales qui se divisent formant ainsi les artères chorioniques. Il pénètre ensuite dans les villosités placentaires par un réseau extrêmement ramifié. Des divisions successives conduisent à des vaisseaux de calibre de plus en plus petit : les artérioles en continuité avec un réseau de capillaires au niveau de la « barrière placentaire ». Le sang oxygéné et chargé de nutriments repart par un réseau veineux parallèle puis par la veine ombilicale vers le fœtus (figure 4).

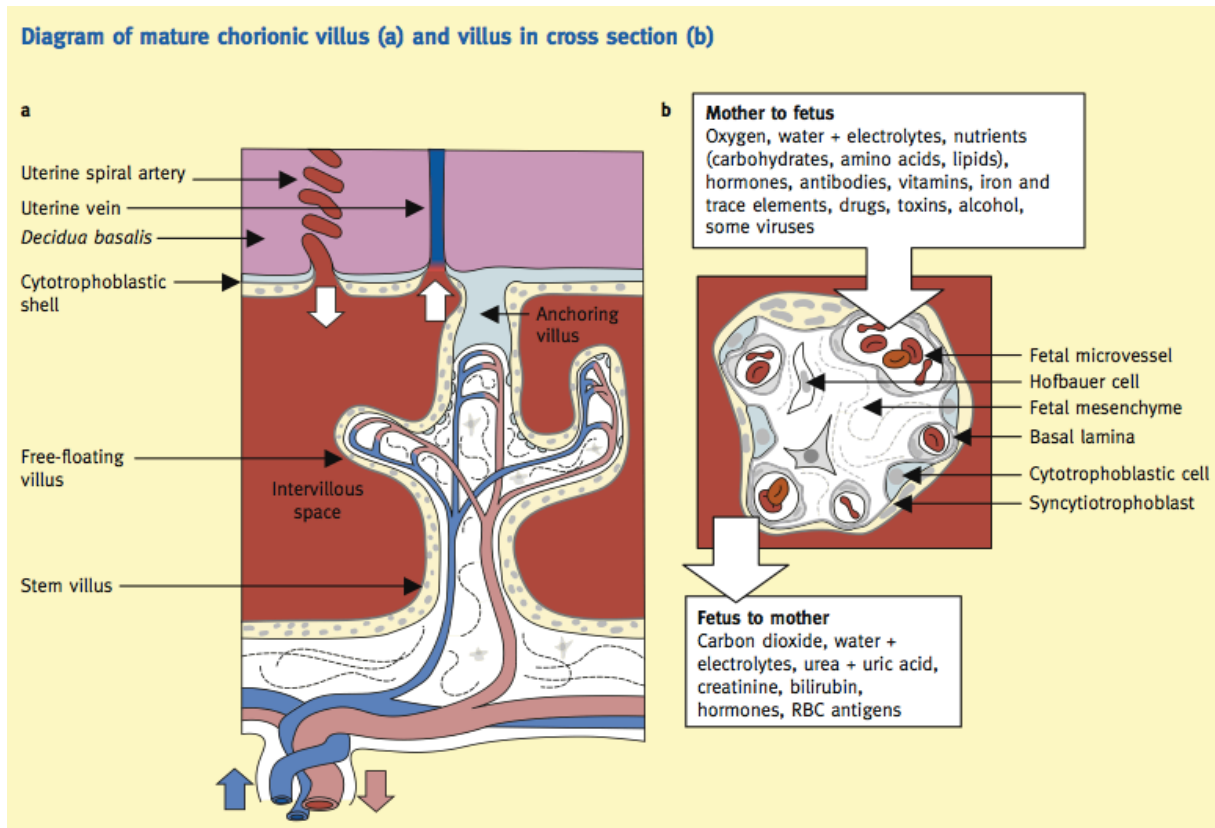


Figure 4 : La circulation et les échanges fœto-maternels [13]

Le terme de « barrière placentaire » couramment utilisé est peu approprié à ses réelles fonctions. Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ont conduit à abandonner cette notion fortement ancrée au profit de celle d'un placenta « zone d'échanges » entre la mère et le fœtus. En effet, il métabolise, transforme, et coopère avec les organismes maternel et fœtal. Ses fonctions sont multiples : assimilation de substrats énergétiques, transferts gazeux, élimination de métabolites, sécrétions hormonales et fonctions immunologiques.

Ceci n'a fait que renforcer l'appréhension liée aux prises médicamenteuses, demeurée très vive depuis le drame du thalidomide.

1.1.3.1.4. Les fonctions placentaires [14]

Le placenta va jouer plusieurs rôles pour le fœtus comme celui de rein, de poumon et d'intestin. Il cumule à la fois :

Les fonctions d'échanges :

– **La fonction nutritive** s'effectue à travers la membrane d'échange placentaire. Ces échanges concernent le glucose, les acides aminés, les protéines, les vitamines ainsi que le cholestérol et les acides gras de façon plus tardive. Ils portent également sur l'eau, le fer, le calcium et en fin de grossesse les anticorps maternels. De plus, les vitamines hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire, en revanche le taux des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est très bas dans la circulation fœtale ;

– **Les échanges gazeux** : le placenta a pour fonction d'alimenter et d'approvisionner le fœtus en oxygène et de permettre la sortie du gaz carbonique ;

– **La fonction d'épuration** en éliminant pour exemple les produits déchets du métabolisme fœtal, ceux-ci seront repris par la circulation maternelle. A l'inverse, certaines substances toxiques, médicaments ou agents pathogènes peuvent traverser le placenta de la mère vers le fœtus.

La fonction immunologique, bien que l'œuf soit considéré comme une greffe semi-allogénique et ne suscite normalement aucun rejet de la part de l'organisme maternel. Cette tolérance immunitaire est établie grâce aux propriétés antigéniques spécifiques du trophoblaste.

La fonction endocrine du placenta concerne deux grands groupes d'hormones, protéiques et stéroïdes. Le syncytiotrophoblaste assure la synthèse et la sécrétion des hormones protéiques, que l'on trouve dans le sang de la mère. Il faut ajouter à cela la sécrétion de nombreux facteurs de croissance indispensables à la gestation et à la croissance fœtale.

1.1.3.2. Les hormones placentaires humaines [15], [16], [17]

« Ces hormones jouent un rôle essentiel dans l'établissement et le maintien de la grossesse, l'adaptation de l'organisme maternel, la croissance et le développement du fœtus et dans le mécanisme de développement de l'accouchement à terme. » [11]

Les hormones dont les niveaux changent au cours de la grossesse, sont reconnues aujourd'hui pour avoir un fort impact sur la physiologie de la mère (figure 5).

1.1.3.2.1. Les hormones stéroïdes

Les hormones stéroïdiennes vont avoir divers lieux de synthèse au cours de la grossesse. Des quantités considérables de ces hormones, en particulier de progestérone et d'œstrogènes (œstriol, œstradiol et œstrone) sont synthétisées dans le syncytiotrophoblaste, ceci dès la 6^e semaine de grossesse.

La progestérone

Durant les six premières semaines de grossesse, la production de progestérone est essentiellement effectuée par le corps jaune gravidique. La production placentaire prend progressivement le relais. La fabrication se fait cependant à partir du cholestérol maternel en quantité croissante pendant toute la gestation.

Le taux de progestérone rend compte de l'activité fonctionnelle du placenta, contrairement à celui des œstrogènes qui renseigne sur le développement du fœtus. La progestéronémie ne chute pas avant l'accouchement. A terme, la production journalière de progestérone est de l'ordre de 300 mg.

Le rôle primordial de cette hormone est la réduction du tonus utérin, empêchant ainsi les contractions du myomètre et permettant le maintien de la gestation. Son action s'étend également aux muscles lisses appartenant à d'autres systèmes comme le système gastro-intestinal, rénal ou pulmonaire. Le tonus de l'estomac, la motilité intestinale et le tonus vasculaire vont respectivement être réduits. Elle participe également à la synthèse des autres hormones stéroïdes.

Les œstrogènes

Les œstrogènes, en particulier l'œstradiol, sont synthétisés à partir de la 8^e semaine de grossesse par le placenta comme source majeure. Ces hormones nécessitent pour leur synthèse une collaboration entre placenta et fœtus, ce qui a conduit au principe d'unité fœto-placentaire. A terme, la production d'œstrogènes est de l'ordre de 40 mg.

Le rôle des œstrogènes, en particulier de l'œstradiol, est d'intervenir dans l'implantation, le maintien de la gestation, le développement fœtal et le développement mammaire. Ces hormones augmentent dans la circulation sanguine utéro-placentaire. Elles jouent également un rôle au niveau des modifications physiologiques des muscles lisses utérins.

Les œstrogènes combinent leurs effets avec ceux de la progestérone pour inhiber la lactation pendant la grossesse.

1.1.3.2.2. Les hormones protéiques ou polypeptidiques

De nombreuses hormones polypeptidiques sont synthétisées dans le syncytiotrophoblaste, c'est le cas essentiellement pour l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et de l'hormone lactogène placentaire (hPL).

L'hormone chorionique gonadotrope

L'hormone gonadotrophine chorionique appartient à la famille des hormones glycoprotéiques qui inclut également les hormones hypophysaires comme l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone thyroïdienne (TSH). Elle est la plus connue des hormones jouant sur la grossesse, en effet c'est elle qui est dosée dans le sang ou les urines lors de la suspicion d'une grossesse. Elle permet donc de confirmer et dater celle-ci.

La sécrétion d'hCG par le trophoblaste est très précoce, elle débute dès le 7^e jour après la fécondation, au moment de l'implantation. Le taux d'hCG présente une augmentation rapide en début de la grossesse avant de diminuer jusqu'au début du 4^e mois, pour se maintenir enfin en plateau jusqu'à l'accouchement.

C'est une glycoprotéine formée de deux sous-unités une alpha et une bêta (à l'origine des tests de grossesse).

La sécrétion d'hCG joue un rôle essentiel en permettant la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique. De plus, l'hCG a un effet stimulateur sur la stéroïdogenèse notamment au niveau du corps jaune, du placenta et du fœtus, chez qui elle passe en faible quantité.

L'hormone lactogène placentaire

C'est une hormone peptidique, synthétisée et sécrétée par le syncytiotrophoblaste sans aucune participation fœtale. Sa production intervient dès la 6^e SA et son taux augmente jusqu'à la 36^e SA.

La hPL intervient dans le développement mammaire. Elle est lactogénique mais moins que la prolactine (autre hormone de la grossesse). Elle agit sur le métabolisme maternel en augmentant le glucose disponible pour le fœtus, par le biais d'une insulino-résistance. Elle joue un rôle indirect dans la croissance fœtale. Son taux dans le sang maternel est un bon indicateur du fonctionnement placentaire.

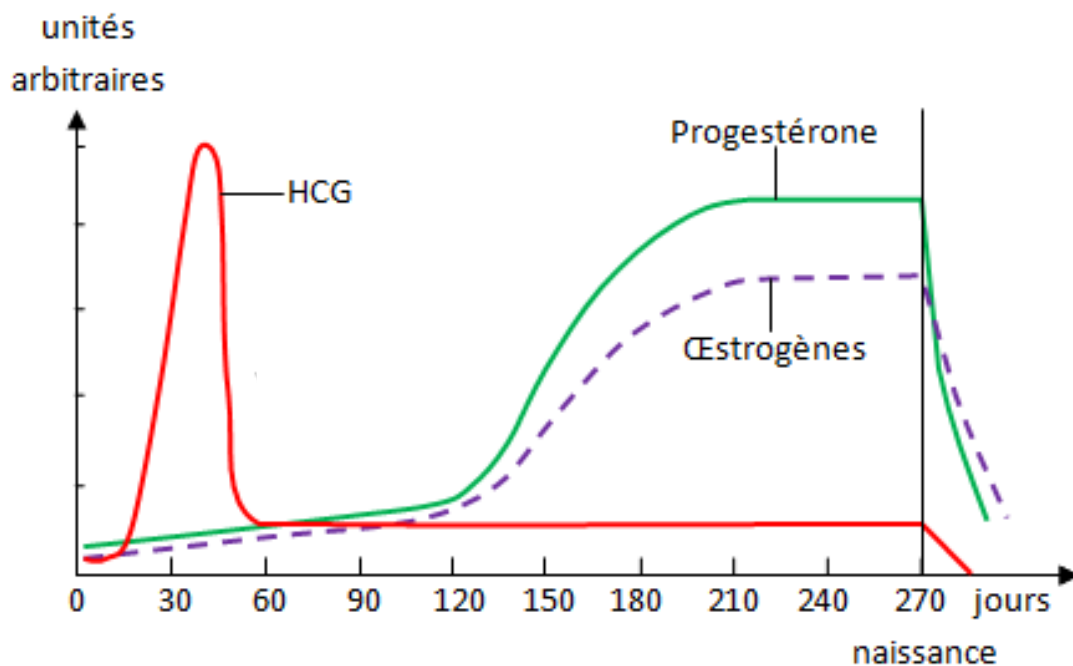


Figure 5 : Les concentrations plasmatiques hormonales au cours de la grossesse [18]

1.1.4. Les modifications physiologiques

Outre les modifications corporelles et psychologiques bien connues, il existe chez la femme enceinte, des ajustements de tous les systèmes, indispensables au bon déroulement de la grossesse. En règle générale, ils se mettent en place en début de gestation et permettent d'anticiper les besoins du fœtus.

L'état nutritionnel de la mère pendant la période périconceptionnelle est déterminant dans ces changements qui seront alors variables.

1.1.4.1. Les principales modifications de l'organisme maternel [15], [19], [20], [21]

Il est important de noter que le développement de l'utérus va entraîner des modifications de positionnements de certains organes et de certaines régions anatomiques comme par exemple la cage thoracique ou l'estomac.

1.1.4.1.1. Le gain pondéral [1], [22]

Il s'agit du premier marqueur visible de ces diverses modifications. Lors d'une grossesse normale, la prise de poids idéale se situerait entre 8 et 12 kg et correspondrait au pic minimal de mortalité fœtale et néonatale. Ce gain pondéral dépend principalement de l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse (tableau I). Un gain de poids de 1 kg par mois et de 1,5 kg les deux derniers mois est considéré comme normal.

Tableau I : Recommandations relatives au gain pondéral au cours de la grossesse [1]

Catégorie d'IMC pré-gestationnel (kg/m ²)	Intervalle de gain pondéral recommandé (kg)
IMC < 19,8	12,5 à 18
19,8 < IMC < 26	11,5 à 16
26 < IMC < 29	7 à 11,5
IMC > 29	6 à 7

L'augmentation de la masse corporelle est corrélée à la croissance fœto-placentaire, aux liquides (amniotique et extracellulaires), au développement de nouveaux tissus (utérins, mammaires) et à l'expansion du volume sanguin ainsi qu'à la formation de réserves adipeuses (tableau II).

Tableau II : Composition du gain pondéral chez une femme de référence ayant pris 12 kg au cours de la grossesse et donné naissance à un enfant de 3,3 kg [1]

Tissus	Poids (g)
Fœtus	3294
Placenta	644
Liquide amniotique	795
Utérus	970
Glandes mammaires	397
Liquides extra-cellulaires	1496
Masse sanguine maternelle	1442
Tissu adipeux maternel	2623

Cet élément est essentiel quant au devenir de la grossesse et à la croissance du fœtus. En effet une prise de poids excessive ou à l'inverse insuffisante serait à la fois préjudiciable pour la mère et pour l'enfant à naître.

Il est primordial d'éviter une trop importante prise de poids pour de nombreuses raisons. En effet, pour 20 % des femmes, la première grossesse provoque un surpoids définitif. Il s'agit donc d'un indésirable facteur de risque dans la constitution d'une obésité.

1.1.4.1.2. Les modifications cardiovasculaires et hémodynamiques

La grossesse s'accompagne de grandes modifications du système cardiovasculaire. Ainsi, l'adaptation de cet appareil est vitale à la croissance de l'unité fœto-placentaire, permettant une bonne irrigation du fœtus et répondant à ses besoins.

Le débit cardiaque augmente d'environ 35 % dès le 1^{er} trimestre, celui-ci est associé à une augmentation de la volémie de 20 à 30 % à la 24^e semaine de grossesse. Cette augmentation atteint son point maximum à la fin du 6^e mois pour revenir à un même niveau qu'en dehors de la gestation au dernier mois de grossesse. L'élévation du volume sanguin permet l'irrigation du placenta et de l'utérus en répondant aux besoins du fœtus et en permettant de palier à la perte sanguine lors de l'accouchement. Cette majoration s'effectue légèrement aux dépens du volume globulaire par rapport au volume plasmatique.

Ces changements sont consécutifs à une vasodilatation artérielle systémique. Par ailleurs, on observe une baisse de la pression artérielle par un mécanisme probablement hormonal. Le rôle des œstrogènes est bien défini dans cette vasodilatation.

Le retour veineux peut être entravé par la compression, en particulier de la veine cave inférieure, occasionnant des œdèmes des membres inférieurs et des varices.

De plus, des transformations importantes s'opèrent au niveau des facteurs de la coagulation par leur synthèse accrue et une diminution de la fibrinolyse en particulier au 3^e trimestre. Il en résulte donc une hypercoagulation expliquant la fréquence des thromboses lors de la grossesse.

1.1.4.1.3. L'adaptation du système respiratoire

La consommation d'oxygène est augmentée pour satisfaire la croissance fœto-placentaire, l'hyperactivité utérine, l'hypermétabolisme, ainsi que pour répondre à l'augmentation du travail cardiaque et respiratoire.

Dès le début de la grossesse, il apparaît une hyperventilation alvéolaire estimée à 25 % à la 18^e semaine et 70 % à terme, liée à l'action de la progestérone sur les centres respiratoires. La pression partielle en oxygène (PaO₂) quant à elle reste stable ou augmente très légèrement. Cette hyperventilation persistante aboutit à une hypocapnie ou diminution modérée de la pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) responsable d'une dyspnée.

1.1.4.1.4. Les modifications digestives

Au cours de la grossesse on remarque un ralentissement du système digestif dans sa globalité.

La progestérone exerce un effet relaxant sur la musculature lisse et diminue l'acidité gastrique. Tous ces phénomènes favorisent le reflux gastro-œsophagien, ainsi que les nausées, les vomissements, la constipation et les hémorroïdes.

1.1.4.1.5. Les modifications endocriniennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes et les besoins du fœtus augmentent ce qui engendre une élévation des besoins en iode. Un goitre peut potentiellement apparaître dans le cas où les apports sont insuffisants. Ce développement modéré est assez fréquent et régresse en partie après la grossesse.

Les parathyroïdes augmentent aussi de volume au cours de la grossesse. Elles faciliteraient ainsi la mobilisation du calcium des os maternels en faveur de ceux du fœtus.

Le cortex surrénalien augmente de volume avec une augmentation de la concentration plasmatique du cortisol. Il est possible que les rémissions bien connues des arthrites rhumatoïdes pendant la grossesse puissent être dues en partie à l'augmentation de cette sécrétion.

1.1.4.2. L'adaptation métabolique [15], [23], [24]

Durant la grossesse, la future maman doit satisfaire, à la fois, ses propres exigences métaboliques et ceux de son fœtus. Des adaptations ont donc lieu au niveau des principaux métabolismes.

Le métabolisme énergétique

L'adaptation énergétique est fonction principalement de l'état nutritionnel de la femme avant la conception et du gain de poids pendant la grossesse. Le métabolisme maternel permet d'assurer un parfait développement fœtal et de former une réserve énergétique. Ces ajustements permettront ainsi au fœtus d'être moins tributaire des apports caloriques alimentaires de la femme enceinte qui peuvent être changeants.

De façon générale, le métabolisme de repos ou de base (MB) augmente de 20 % entre le 2^e trimestre et la 36^e SA.

Chez les femmes maigres ou malnutries, une diminution du MB est souvent observée, ce qui a pour but une épargne d'énergie. Au contraire, en cas d'apports excessifs, une augmentation du MB apparaît dès le 1^{er} trimestre. Cette élévation s'oppose à un gain pondéral trop important, ce qui peut en revanche être néfaste pour le développement du fœtus.

Le métabolisme glucidique

Lors du 1^{er} trimestre de la grossesse, la réponse insulémique augmente ayant pour conséquence une baisse de la glycémie. Au cours des 2^e et 3^e trimestres, une légère insulino-résistance des tissus maternels périphériques s'installe, favorisée par les hormones placentaires (hPL, progestérone). Un hyperinsulinisme réactionnel permet le maintien d'une glycémie normale. En cas de fonction pancréatique déficiente, provoquant donc une sécrétion insuffisante d'insuline, un diabète gestationnel s'installe. Il concerne près de 6 % des grossesses en France en 2010. [25]

En premier lieu cet hyperinsulinisme provoque du côté maternel le stockage du sucre sous forme de graisses puis la faible insulino-résistance favorise la croissance du fœtus.

Le métabolisme lipidique

Une augmentation de la concentration sanguine de cholestérol, de phospholipides et de graisses neutres est constatée chez la femme enceinte. Dans le tissu adipeux, les dépôts lipidiques s'amplifient et vont permettre la constitution d'une grande réserve énergétique utilisée à la fin de la grossesse et pendant l'allaitement.

Le métabolisme protéique

Des modifications interviennent de manière précoce et anticipent les besoins fœto-maternels. Ces adaptations favorisent également la conservation totale d'azote et les synthèses protéiques par la mère et le fœtus.

La capacité de la mère à stocker les protéines en début de grossesse pour les utiliser ultérieurement, lorsque la demande protéique augmente, reste toutefois discutée.

Le métabolisme des nutriments essentiels

Une augmentation de l'absorption intestinale des nutriments essentiels est mise en évidence, particulièrement pour le calcium, le fer et le zinc ainsi qu'une diminution des pertes urinaires et fécales. Ces adaptations suffisent à couvrir les besoins nutritionnels de la femme enceinte.

Concernant les acides aminés, les vitamines hydrosolubles et certains minéraux tels que le calcium et le fer, il existe un transfert actif au niveau de l'unité fœto-placentaire. Cet échange protège le fœtus d'un éventuel déficit maternel dans certaines mesures.

Des limites d'adaptation métaboliques se font ressentir chez certaines femmes en particulier dans les pays en voie de développement sur le plan métabolique et pour chaque nutriment.

1.2. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte [26], [27], [28], [29]

La période de grossesse nécessite des apports aussi bien qualitatifs que quantitatifs adaptés en :

- **Micronutriments**, réunissant les minéraux, les vitamines et les oligoéléments ;
- **Macronutriments**, il s'agit des glucides, lipides et protéines qui contribuent aux satisfactions des besoins énergétiques.

Les besoins moyens représentent la quantité en un nutriment nécessaire à l'organisme pour maintenir un développement et un état de santé normaux. Ces besoins sont calculés à partir d'individus et sont basés sur des mesures expérimentales ou d'observations cliniques. (Annexe 1)

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) s'appliquent quant à eux à une population définie comme un ensemble important d'individus et s'établissent sur la base de notions statistiques. Les valeurs des ANC sont définies pour chaque nutriment comme étant l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population (97,5 % des individus), population en bonne santé ou supposée comme telle. Ils correspondent en général à 130 % du besoin nutritionnel moyen et donc lorsqu'un individu consomme 2/3 des ANC, il ne risque en aucun cas de se retrouver en situation de carence (figure 6).

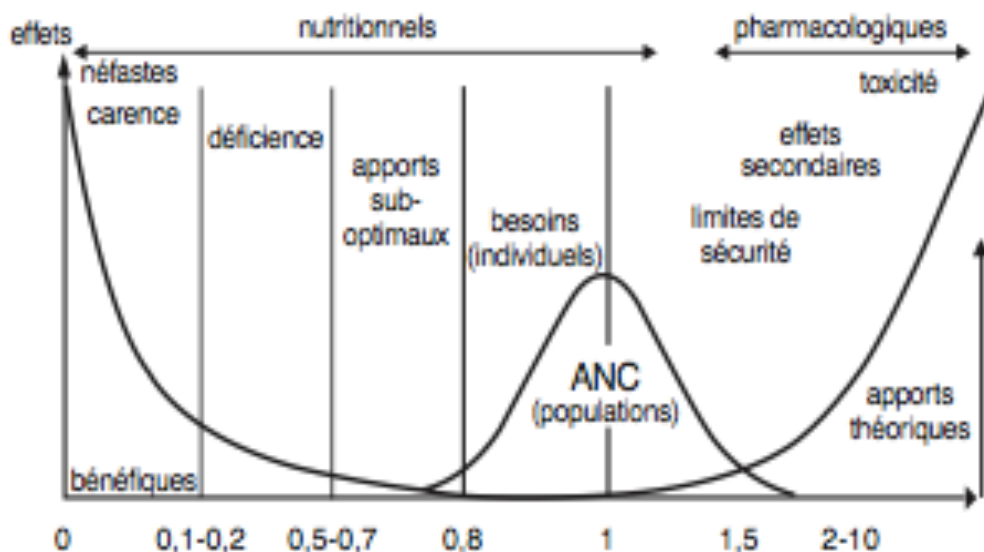


Figure 6 : Relation entre les quantités de micronutriments ingérés et leurs effets potentiels sur la santé [27]

1.2.1. Les besoins énergétiques

Les besoins caloriques augmentent tout au long de la grossesse. Les modifications décrites précédemment, la présence du fœtus ou bien encore la croissance de l'utérus engendrent de nouveaux besoins. Cependant, les dépenses maternelles augmentent peu, il s'agit en effet du métabolisme placentaire et des besoins du fœtus qui réclament le plus d'énergie.

Le coût énergétique de la grossesse est de 100 à 200 kCal/j. Les besoins totaux sont évalués à 2 000 kCal/j durant le 1^{er} trimestre et à 2 500 kCal/j durant le 3^e trimestre.

Ces besoins sont généralement couverts par les modifications au niveau du métabolisme de base ainsi que par la réduction de l'activité physique de la femme enceinte.

Certains cas particuliers existent où les apports recommandés sont modifiés comme lors de grossesses gémellaires ou de femmes enceintes obèses.

1.2.2. Les besoins « classiques » en macronutriments

1.2.2.1. Les besoins glucidiques

Les besoins en glucides représentent 50 à 55 % de la ration énergétique totale. Ils se composent de 40 % de glucides apportés sous forme de sucres complexes et 10 % apportés sous forme de sucres simples, d'assimilation et de digestion rapide.

La glycémie à jeun étant diminuée pendant la grossesse, la femme est a fortiori moins résistante au jeûne. C'est pourquoi, il est indispensable d'apporter lors du petit déjeuner des sucres « lents » ou complexes et de limiter l'apport en sucres « rapides » ou simples comme les pâtisseries pour éviter au mieux les malaises hypoglycémiques. Un certain nombre de produits contenant des sucres simples tels que les friandises, confitures ou sodas sucrés doivent être absorbés de façon raisonnable car ils réduisent l'appétit limitant ainsi un apport en aliments plus bénéfiques.

Il est important de souligner que dans les pays industrialisés, l'apport en glucides est hautement suffisant voire excédentaire.

1.2.2.2. Les besoins lipidiques

La part recommandée des lipides dans l'apport énergétique est de 35 à 40 %. Leur rôle est également structural et intervient dans la construction des membranes des cellules nerveuses, selon une balance précise entre acides gras (AG) saturés, monoinsaturés et polyinsaturés. Les lipides facilitent le transport des vitamines liposolubles (A, D, E et K).

Il est recommandé de varier les sources de corps gras dans l'alimentation, afin d'éviter toute carence en acides gras essentiels, indispensables au développement cérébral du fœtus. En effet, les AG polyinsaturés ne sont pas synthétisés par l'homme et leurs précurseurs (acides linoléiques et linoléiques) sont alors nécessaires. Ces acides sont fournis dans le poisson et dans certaines huiles végétales comme celle de colza ou de noix.

Une hyperlipidémie physiologique non inquiétante est à relever pendant la grossesse. Il suffit simplement d'éviter les fritures et de préférer le beurre lorsqu'il est cru.

1.2.2.3. Les besoins protéiques

Les apports en protéines nécessaires chez la femme enceinte sont de l'ordre de 60 à 70 g/j. Ces besoins sont largement couverts par l'alimentation (viandes, poissons, œufs, laitages, légumes secs et céréales) dans les pays industrialisés et sont même souvent supérieurs à 80 g/j. Il est important de faire preuve de vigilance chez certaines femmes issues de milieux défavorisés ou végétariennes. Les protéines animales contiennent toutes les acides aminés essentiels. Le soja est un aliment intéressant car comme la viande, il contient les vingt acides aminés indispensables.

Le rôle plastique des protéines intervient au niveau de l'édification du fœtus et de ses annexes.

1.2.3. Les besoins « spécifiques » en micronutriments [22], [30]

L'augmentation des besoins en micronutriments lors de la grossesse est en partie couverte par les adaptations métaboliques de la mère. C'est pourquoi, dans les pays industrialisés, à l'exception de situations particulières (régimes carencés, troubles digestifs, situation socioéconomique défavorable), une alimentation équilibrée permet un apport suffisant pour la majorité des nutriments. Il est important toutefois, de porter une attention particulière à la consommation d'iode, de fer, d'acide folique, de calcium et de vitamine D.

N.B. Il y a **carence** vitaminique lorsque l'apport alimentaire en vitamines est pratiquement inexistant et il y a **sub-carence** lorsque cet apport est faible. La carence totale en une vitamine ne s'observe plus dans les pays développés sauf chez les sujets marginalisés ou malades. Les carences en vitamines ont des étiologies diverses : d'apport, d'absorption, d'utilisation. Dans le cas de la grossesse, la carence est liée à une augmentation des besoins. Ces carences vitaminiques peuvent être isolées, multiples ou associées à d'autres carences, notamment en oligoéléments.

1.2.3.1. Les compléments à conseiller systématiquement

1.2.3.1.1. La vitamine B9, folates ou acide folique

Les folates sont un groupe de composés synthétisés par les végétaux. Nous reviendrons plus en détails sur cette vitamine dans la deuxième partie de cette thèse.

La couverture des besoins

Les besoins journaliers augmentent avec la grossesse afin de soutenir l'augmentation du volume sanguin, la croissance des tissus maternels et fœtaux. Pour essayer au mieux de pallier ces besoins accrus, les ANC sont fixés à 400 µg/j.

Le rôle

L'acide folique joue un rôle indéniable dans le développement embryonnaire et fœtal. Cette vitamine intervient dans la synthèse des acides nucléiques.

Les recommandations

La recommandation actuelle est une supplémentation préconceptionnelle de 0,4 mg en acide folique jusqu'à 12 SA.

Les risques

Il est important de couvrir au mieux les besoins en folates afin d'éviter toute carence pouvant provoquer un risque de Spina Bifida, anomalie de fermeture du tube neural. La carence peut également se manifester chez la femme enceinte par un avortement spontané.

1.2.3.2. Les compléments à conseiller en cas de carence

1.2.3.2.1. Le fer

Le fer est l'oligoélément le plus important du corps humain, à l'âge adulte, il en contient entre 4 et 5 g.

La couverture des besoins

Les besoins sont fortement accrus au cours de la grossesse, estimés à 1 000 mg au total, en raison de l'augmentation de la masse érythrocytaire, du développement placentaire et de la croissance globale. L'augmentation est de 1 à 2,5 mg/j au début et s'élève jusqu'à 6,5 mg au 3^e trimestre. Il en résulte donc une variation des ANC qui passent à 20 mg/j au lieu de 10 mg, voire à 30 mg/j durant le 3^e trimestre. Au cours de la grossesse, on observe une augmentation de la capacité d'absorption intestinale du fer et une diminution de son utilisation, en réponse à une diminution des réserves. Cette adaptation associée à l'aménorrhée permet d'optimiser le métabolisme du fer, de faire face aux besoins supplémentaires et d'en assurer l'épargne.

Le rôle

Le fer est nécessaire à la formation de l'hémoglobine, contenue dans les globules rouges, qui assure le transport de l'oxygène dans le sang.

Les risques

En cas d'apports insuffisants dès le début de la grossesse, une anémie ferriprive chez la mère est susceptible d'apparaître. Il existe aussi une relation entre anémie ferriprive et risque d'accouchement prématuré, de petit poids à la naissance et de mortalité prénatale.

Les recommandations

A l'heure actuelle, aucune réelle justification à la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes n'a été démontrée, excepté dans les groupes à risque.

L'excès d'apport en fer peut avoir des conséquences préjudiciables pour le fœtus avec un risque d'hypotrophie mais également pour la mère avec l'apparition d'un diabète gestationnel. Ces effets délétères ont conduit à ne plus préconiser une supplémentation martiale prophylactique et à la réserver aux femmes gestantes qui ont une carence avérée, attestée par une anémie avec hypoferritinémie.

Les recommandations justifiées par un dépistage systématique sont de l'ordre de 100 à 150 mg/j. En cas de sub-carence, on peut se contenter d'une dose de 14 mg/j ou d'une dose de 30 mg/j sous la forme d'un apport hebdomadaire, qui ont l'avantage d'être bien tolérées et de ne pas exposer à un risque de surcharge.

1.2.3.2.2. La vitamine D

La couverture des besoins

Les ANC sont de 10 µg/j soit 400 Unités Internationales (UI) par jour dès le début de la grossesse.

Le rôle

Cette vitamine a un rôle essentiel dans la minéralisation osseuse du fœtus en contribuant à l'assimilation intestinale du calcium. Elle est également sollicitée dans l'entretien du squelette maternel et va servir pour la constitution des réserves du fœtus. De plus, on prête à la vitamine D de multiples actions qui seront détaillées plus amplement dans la deuxième partie de cette thèse.

Les risques

Un taux insuffisant de vitamine D est réputé favoriser la survenue du diabète gestationnel et de la pré-éclampsie ainsi que d'augmenter le risque de délivrance par césarienne.

Chez l'enfant, un taux de vitamine D insuffisant prédisposerait au risque d'hypotrophie et à un retard de croissance à 1 an.

Les recommandations

Les apports endogènes et exogènes suffisent en général à couvrir les besoins des adultes en France s'ils ont des activités extérieures, au soleil, et un régime alimentaire varié.

Il est cependant possible d'avoir une supplémentation de 1 000 UI/j le dernier trimestre ou de 100 000 UI en dose unique le 7^e mois.

Les réserves en cette vitamine deviennent plus limitées si l'ensoleillement est faible, si la couleur de peau est foncée et si les habitudes vestimentaires, alimentaires ou religieuses ne permettent plus d'assurer correctement ces apports. Ces situations envisageraient une supplémentation systématique.

1.2.3.2.3. L'iode

L'iode est un oligoélément présent dans l'organisme à hauteur de 10 à 15 mg, dont 80 % se trouvent dans la thyroïde.

La couverture des besoins

Les ANC chez la femme enceinte sont, en France où l'environnement iodé moyen est faible, de 200 µg/j. Ces besoins sont couverts par l'alimentation notamment par la consommation de fruits de mer, de poisson et de sel. Cependant, dans la plupart des pays d'Europe occidentale y compris en France, les apports en iode sont relativement insuffisants selon les estimations des experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le rôle

L'iode possède une certaine importance dans la nutrition, due à l'action primordiale qu'exercent les hormones thyroïdiennes sur les principales fonctions métaboliques ainsi que sur la croissance et le développement neurologique du fœtus. La synthèse de ces hormones serait impossible sans un apport en iode adéquat.

Les risques

Un déficit en iode lors de la grossesse est potentiellement associé à une augmentation des avortements spontanés, de la mortalité périnatale, de l'hypotrophie à la naissance pouvant induire une hypothyroïdie néonatale. En cas de carence importante, elle peut être d'expression sévère et se manifester dès la naissance par une débilité mentale irréversible, le crétinisme endémique. Elle peut également être associée à des anomalies congénitales comportant : un nanisme, une surdi-mutité ou une spasticité.

Chez la mère cette carence se traduit par une augmentation du volume thyroïdien et augmente le risque d'apparition d'un goitre (anomalie partiellement réversible à la naissance) et celui d'hypothyroïdie.

Les recommandations

Dans les régions dont le déficit est modéré, l'enrichissement du sel en iode a une portée assez limitée. Les conseils diététiques visant à majorer la consommation de produits marins sont insuffisants et souvent mal appliqués.

Nombreux sont donc ceux qui préconisent une prophylaxie systématique à hauteur de 150 à 200 µg/j dès le début de la grossesse. Cependant, il n'existe pas de recommandations précises, en dehors de celles émanant de l'OMS qui visent plus particulièrement les régions à forte carence iodée.

1.2.3.2.4. Le calcium

La couverture des besoins

Les ANC lors de la grossesse sont de l'ordre de 1 000 mg/j. En l'absence de carence sévère, les besoins sont couverts par l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium. La mère n'a donc pas nécessairement besoin d'augmenter ses apports alimentaires ni même d'aller puiser dans ses réserves osseuses.

Le rôle

Le calcium intervient dans la minéralisation du squelette fœtal et dans la formation des dents ainsi que dans de multiples fonctions.

Les risques

En cas d'apport insuffisant, le développement d'une pré-éclampsie peut apparaître, et accroître le risque de prématurité et de fausse couche. De plus, l'utilisation des réserves maternelles pourra entraîner un risque de décalcification chez la femme enceinte.

Les recommandations

Il n'y a pas lieu de préconiser une supplémentation calcique systématique au cours de la grossesse. En effet, une consommation usuelle de lait et de produits laitiers suffit à raison de 3 à 4 portions de laitage par jour.

Cette supplémentation devra être envisagée dans des cas de carences d'apports flagrantes (carences nutritionnelles sévères, malabsorption, hypothyroïdie).

1.2.3.3. Les compléments n'ayant pas démontré leur intérêt

1.2.3.3.1. Le magnésium

Le magnésium est un cation contenu principalement dans l'os, mais également dans le muscle et le tissu nerveux.

La couverture des besoins

Les ANC sont de 400 mg/j chez la femme enceinte.

Le rôle

Il participe à l'activité de nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme glucidique et protidique, la phosphorylation oxydative et la synthèse des acides nucléiques.

Les risques

Le déficit en magnésium se manifeste cliniquement par des symptômes neuromusculaires centraux (asthénie, céphalées, vertiges) et périphériques (crampes, contractures, myalgies). On ne connaît pas de déficit modéré en magnésium chez le fœtus. Un apport massif en magnésium expose, en revanche, à un risque d'arrêt cardiaque chez la mère ainsi qu'à une possible hypotonie néonatale, détresse respiratoire et altération de la fonction parathyroïdienne chez le fœtus.

Les recommandations

Il n'existe pas de recommandations concernant une supplémentation en magnésium durant la grossesse. Il faut veiller au mieux à ce que l'alimentation en apporte en quantité satisfaisante. Une prescription de supplémentation peut être faite en cas de crampes musculaires des membres inférieurs avec 122 mg/j per os pendant 3 mois.

1.2.3.3.2. Le zinc

La couverture des besoins

Les ANC ont été fixés à 14 mg/j et sont fournis par : la viande, les produits de la mer, les légumes, les céréales complètes.

Le rôle

Le zinc est le co-facteur de nombreuses enzymes, dont certaines sont impliquées dans la croissance et le développement. Il possède également des propriétés antioxydantes.

Les risques

Chez la femme, il est probable qu'une carence même transitoire en début de grossesse accroisse le risque d'avortements précoces. Afin de consolider cette idée, une relation entre une zinguémie insuffisante et le taux de malformation et d'hypotrophie fœtale a été décrite.

Les recommandations

Il existe vraisemblablement un intérêt à une supplémentation en zinc chez les femmes en situation précaire ou ayant des habitudes alimentaires particulières. En l'état, il n'y a pas lieu de supplémenter systématiquement en zinc, dès lors qu'une alimentation équilibrée diversifiée suffit à satisfaire les besoins.

1.2.3.3.3. La vitamine C

La couverture des besoins

Les ANC en vitamine C pour la femme enceinte sont de l'ordre de 120 mg/j. Les taux de vitamine C diminuent dans le plasma et les cellules sanguines chez la femme enceinte. Cela peut être dû à une hémodilution ou à une augmentation des besoins.

Le rôle

Son action permet une meilleure absorption du fer ainsi que la synthèse de progestérone. La vitamine C stimule les cellules immunitaires et diminue l'agrégation plaquettaire. Elle participe également à la synthèse de noradrénaline impliquée dans l'éveil, la concentration, les situations de stress. Elle possède de faibles effets hypocholestérolémiants en participant en outre à la transformation du cholestérol en acides biliaires.

Lors de la grossesse, elle est partenaire de la lutte contre le stress oxydant qui augmente et participe ainsi à son bon déroulement.

Les risques

L'alimentation couvre ces besoins journaliers, cependant une carence en vitamine C est susceptible d'entraîner une anémie chez l'enfant.

Les recommandations

Aucune recommandation sur la supplémentation n'est disponible concernant la vitamine C.

1.2.3.3.4. La vitamine E ou Tocophérol

La couverture des besoins

Les ANC sont établis à 12 mg/j pour la vitamine E. Ceux-ci ont été récemment revus à la hausse en raison des ses propriétés antioxydantes mais les besoins ne s'élèvent pas au cours de la grossesse. Les besoins sont correctement couverts par l'alimentation équilibrée.

Le rôle

Elle fait partie des puissants antioxydants et possède un grand rôle dans la synthèse de l'hème. Elle possède des propriétés antithrombotiques par diminution de l'agrégabilité plaquettaire.

Les risques

Quelques études indiquent que le poids de naissance et le périmètre crânien sont corrélés aux apports en vitamine E chez la mère.

Plusieurs publications concluent en l'absence d'effets secondaires spécifiques et à la très faible toxicité de la vitamine E.

Les recommandations

Toutefois, aucun bénéfice d'une supplémentation en vitamine E n'a pu être mis en évidence.

1.2.3.3.5. La vitamine K

La couverture des besoins

Les ANC pour la vitamine K sont de 5 mg/j et sont fournis de façon satisfaisante par l'alimentation.

Le rôle

Son intervention dans le mécanisme de coagulation sanguine est importante. Elle est nécessaire à la synthèse des protéines constituant les facteurs de la coagulation, appelés facteurs vitamine K dépendants.

Les risques

Aucune carence n'est décelée chez l'adulte par déficit d'apport car une synthèse endogène de vitamine K se produit dans l'intestin sous l'influence de la fermentation bactérienne. Cependant la vitamine K ne traverse pas le placenta et sa synthèse ne s'effectue pas chez le nouveau-né dont le tube digestif est stérile. C'est pour cela que les carences chez le nouveau-né sont fréquentes et qu'une injection systématique de 5 mg (Vitamine K1 ROCHE®) en intramusculaire est effectuée à la naissance afin d'éviter tout syndrome hémorragique. De plus, cette vitamine ne semble pas être à l'origine de malformation fœtale.

Les recommandations

Certains médecins préconisent 20 mg/j en fin de grossesse pour les femmes sous traitements antiépileptiques (Tégréto®) car ceux-ci modifient l'absorption ou l'efficacité de la vitamine K. Cette supplémentation permet effectivement de lutter contre la maladie hémorragique du nouveau-né.

1.2.3.3.6. Les vitamines du groupe B

Les vitamines B jouent un rôle dans de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans le métabolisme des nutriments énergétiques et contribuant au bon fonctionnement de certains systèmes.

Globalement, les besoins en vitamine B pendant la grossesse peuvent ne pas être couverts chez une proportion non négligeable de jeunes femmes vivant en Europe occidentale.

– La vitamine B1 ou thiamine :

La couverture des besoins

Les besoins quotidiens en vitamine B1 augmentent avec la consommation de sucre. Afin de les couvrir au mieux, les ANC s'élèvent à 1,8 mg/j. Il s'agit de l'une des vitamines dont les apports sont jugés insuffisants (50 % des adultes sont en dessous des recommandations).

Le rôle

La vitamine B1 participe au fonctionnement du système nerveux et périphérique ainsi qu'aux mécanismes de la mémorisation. La thiamine joue de plus un rôle dans l'activité musculaire, en particulier myocardique.

Les risques

Elle a son importance dans la croissance de l'enfant et sa carence est susceptible d'entraîner des crampes ainsi que des névralgies au cours de la grossesse.

Les recommandations

Son absorption est altérée par une consommation excessive d'alcool, de thé, de café et également par la consommation de poissons crus qui contiennent une thiaminase. Aucun cas d'hypervitaminose B1 par voie orale n'a été détecté, l'excédent éventuel étant éliminé par voie urinaire. Les cas de carences sont en général secondaires à des pathologies digestives, à des traitements médicamenteux, à une nutrition parentérale exclusive ou encore à l'alcoolisme, autant de causes pouvant par elle-même perturber le développement du fœtus. Un apport en thiamine est donc préventivement conseillé chez la femme enceinte.

Il n'est pas rapporté d'effet tératogène de la vitamine B1 dans les différentes observations.

- La vitamine B2 ou riboflavine :

Elle intervient dans la chaîne respiratoire mitochondriale et dans diverses réactions d'oxydoréduction. Les ANC préconisent 1,6 mg de riboflavine par jour.

Le risque de carence en riboflavine est plus important au cours du 3^e trimestre de grossesse. La capture accrue de la riboflavine par le fœtus en fin de grossesse est probablement la cause de la déplétion en vitamine B2 de l'organisme maternel.

Un apport inadéquat pourrait être à l'origine de malformations et favoriser un développement fœtal insuffisant.

- La vitamine B3 ou vitamine PP, niacine :

Les sources de vitamine B3 sont à la fois alimentaires et endogènes, les bactéries intestinales la synthétisent à partir de tryptophane (acide aminé fourni par l'alimentation). Elle intervient dans les réactions d'oxydoréduction. Les ANC en niacine sont de 16 mg/j.

Des carences peuvent survenir par déficit d'apport, de résorption ou de synthèse. La carence sévère entraîne la pellagre, particulièrement dans les pays où l'on consomme peu de protéines animales et beaucoup de maïs, céréale pauvre en tryptophane.

– **La vitamine B5 ou acide pantothénique :**

L'alimentation apporte de la vitamine B5 sous forme de coenzyme A (CoA) qui sera par la suite hydrolysée et permettra la libération d'acide pantothénique, absorbé enfin au niveau intestinal. Cet acide circule sous forme libre dans le plasma avant d'être capté par les cellules assurant leur propre synthèse de CoA. Cette vitamine agit comme précurseur et élément constitutif du CoA, indispensable dans le métabolisme des glucides, des acides aminés, des AG et dans la synthèse de certaines hormones. Les ANC sont fixés à 5 mg/j.

La carence en vitamine B5 est exceptionnelle. Les conséquences sont identiques à celles de la vitamine B2.

– **La vitamine B6 ou pyridoxine :**

La couverture des besoins

Les apports en France ne sont pas satisfaisants chez toutes les femmes enceintes. Les apports moyens sont de l'ordre de 1,6 mg pour un ANC de 2 mg/j.

Le rôle

Son importance est notable dans la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) et d'acide ribonucléique (ARN) et aiderait à prévenir les vomissements de la grossesse. Elle intervient comme coenzyme dans certaines réactions, par exemple dans la synthèse de la sérotonine. Elle aurait un rôle préventif dans le développement des maladies cardiovasculaires et contribuerait au bon fonctionnement du système immunitaire.

Les risques

La carence serait associée à des lésions des vaisseaux artériels susceptibles d'affecter l'implantation et le développement placentaire précoce. Au niveau de la phase périconceptionnelle celle-ci serait associée à une prévalence de certaines anomalies congénitales. Une sub-carence en pyridoxine serait susceptible de favoriser un diabète gestationnel.

Son élimination urinaire est proportionnelle à la dose ingérée, ce qui limite les apports excessifs.

Les déficits vitaminiques sont rarement d'origine nutritionnelle mais résultent de l'association de nombreux facteurs : alcoolisme, traitement par l'isoniazide (tuberculose), hémodialyse, grossesse après une longue contraception par œstroprogestatifs, qui chacun pris isolément n'induisent pas de carence.

Les recommandations

Aucune recommandation sur la supplémentation n'est disponible concernant la vitamine B6.

– La vitamine B8 ou biotine :

La biotine est le coenzyme de carboxylases et de transcarboxylases du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Sa présence est très répandue dans les aliments et une partie des apports se fait par la synthèse de la flore bactérienne. C'est un élément essentiel du développement fœtal. Les carences sont rarissimes. Les ANC s'élèvent à 50 mg/j.

– La vitamine B12 ou cyanocobalamine :

Son rôle permet la pénétration de l'acide folique dans les hématies et sa carence peut provoquer des hémorragies placentaires. Les ANC sont établis à 2,6 mg/j.

Un déficit en vitamine B12 pourrait éventuellement favoriser l'apparition de maladies cardiovasculaires. Elle joue également un rôle dans la division cellulaire, en particulier au niveau de la production des érythrocytes.

La carence est possible soit en raison d'apport insuffisant (végétalisme), soit par défaut d'absorption. Il n'y a pas lieu de supplémenter systématiquement en vitamine B12 au cours de la grossesse, en dehors de situation de carence avérée.

1.2.3.4. Les compléments pouvant avoir des effets tératogènes

1.2.3.4.1. La vitamine A

La vitamine A provient d'aliments d'origine animale (abats et laitages) sous forme de rétinol appelé également provitamine A ou végétale (fruits et légumes) sous forme de carotènes.

La couverture des besoins

Les ANC ont été fixés à 700 µg/j ou 700 Equivalent Rétinol (ER), ce qui est très largement couvert par l'alimentation. Les besoins journaliers en vitamine A ne devraient pas dépasser 3 000 µg/j (10 000 UI/j), en raison d'une toxicité bien documentée.

Le rôle

Son rôle est établi dans la fonction visuelle en particulier dans l'adaptation à l'obscurité, la perception des formes et des couleurs ainsi que dans le maintien de la peau en bon état.

Elle est nécessaire pendant la grossesse à la croissance des tissus maternels. La vitamine A assure également la croissance fœtale surtout durant le 3^e trimestre, en permettant au fœtus de constituer ses réserves.

Les risques

Une carence en vitamine A peut entraîner des troubles cutanés (peau sèche, hyperkératose). Elle se traduit également par des altérations de la cornée et une cécité irréversible. Des carences importantes peuvent provoquer un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et une augmentation du risque d'infection chez le nouveau-né.

Un excès d'apport en vitamine A peut faire courir à la femme enceinte un risque tératogène. De plus, il est conseillé d'éviter la consommation de foie (organe de stockage de la vitamine A).

Les recommandations

En l'état, il n'y a pas lieu de supplémenter en vitamine A les femmes enceintes vivant en Europe. La supplémentation en vitamine A est, a priori, à n'envisager qu'en cas de déficit avéré.

Le tableau suivant (tableau III) reprend les ANC en vigueur pour les minéraux et les vitamines en comparant ceux préconisés pour la femme adulte et ceux pour la femme enceinte.

Tableau III : Les ANC en éléments minéraux et en vitamines pour la population française [26]

	Femmes adultes	Femmes enceintes
Calcium (mg)	900	1000
Magnésium (mg)	360	400
Fer (mg)	30	16
Zinc (mg)	10	14
Iode (µg)	150	200
Vitamine C (mg)	110	120
Vitamine B1 (mg)	1,1	1,8
Vitamine B2 (mg)	1,5	1,6
Vitamine B3 (mg)	11	16
Vitamine B5 (mg)	5	5
Vitamine B6 (mg)	1,5	2
Vitamine B8 (µg)	50	50
Vitamine B9 (µg)	300	400
Vitamine B12 (µg)	2,4	2,6
Vitamine A (ER)	600	700
Vitamine D (µg)	5	10
Vitamine E (mg)	12	12
Vitamine K (µg)	45	45

1.2.4. Le statut vitaminique durant la grossesse [27], [31]

L'un des problèmes majeurs posé par l'évaluation des ANC en micronutriments est l'évaluation du statut à partir d'outils biologiques sensibles et spécifiques. A l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueur unique. Les besoins d'une population sont définis sur la conjonction d'arguments cliniques et biologiques, ainsi que sur les résultats d'enquêtes épidémiologiques et de travaux de recherches cliniques réalisés dans les différentes situations où existe une malnutrition.

Le statut vitaminique est établi sur la base d'enquêtes nutritionnelles. Chez les femmes enceintes, il est représenté par des marqueurs directs (les concentrations sériques des vitamines A, D, B2, B6, B9 et B12) ou indirects (les coefficients d'activation pour les vitamines B1 et B6).

Les taux circulants de rétinol, de vitamines B6, B9 et B12 diminuent progressivement au cours de la grossesse. Cette chute est en partie liée à une hémodilution et à une augmentation de la clairance rénale et principalement à une séquestration des vitamines par le fœtus. Ces changements interviennent pendant la première moitié de la grossesse pour la vitamine A et les vitamines B6 et B9 et pendant la deuxième moitié de la grossesse pour la vitamine B12. Les taux sériques de vitamine D restent constants alors que les taux circulants de vitamine B2 augmentent significativement. La prévalence de taux inférieurs aux valeurs normales est élevée pour la folatémie (55 %), la vitamine A (70 %) et le taux plasmatique de la vitamine B6 (100 %).

1.2.4.1. Les limites des ANC [27]

Les ANC ont de fait une valeur relative et ne valent que sur une période donnée. Ils nécessitent d'être réévalués, réajustés ou confirmés à intervalles réguliers, à la lumière des données nouvelles apparues entre-temps sur le sujet. Certaines de ces réévaluations sont actuellement en cours. Deux éléments peuvent jouer dans le choix (et l'utilisation potentielle) des recommandations.

Tout d'abord l'engouement pour la nouveauté scientifique, qui peut mener à des conclusions hâtives à partir de résultats encore non confirmés mais prometteurs. Ce premier élément peut aboutir à une certaine inflation dans les valeurs des recommandations.

Ensuite on trouve la politique alimentaire des responsables chargés de préparer les décisions, qui peuvent choisir pour les recommandations des marges sécuritaires qui risquent d'entraîner des excès.

C'est pourquoi, avant de remettre en cause ou de réajuster des recommandations d'apports qui ont au moins valeur d'usage, il convient de bien vérifier la validité des sources d'information utilisées.

1.2.4.2. Les disparités nutritionnelles dans le monde [32], [33], [34]

Les situations nutritionnelles sont inégales entre les populations des pays industrialisés et celles des pays en développement. Les femmes des pays industrialisés ont généralement accès à des apports alimentaires suffisants. En revanche, les femmes des pays en voie de développement sont souvent carencées par un apport alimentaire insuffisant. Les problèmes de nutrition à l'échelle mondiale sont multidimensionnels. Les stratégies nationales de développement ne prennent pas suffisamment en considération la question de la nutrition.

L'étude des coûts énergétiques liés à la grossesse met en exergue d'importantes inégalités d'un pays à l'autre (de 125 000 kCal pour la Suède à 10 000 kCal pour la Gambie) et dans un même pays d'une femme à l'autre, qui rendent difficile toute recommandation généralisée.

Les principaux objectifs de l'OMS

Nous allons nous intéresser à trois micronutriments ayant des conséquences indéniables chez la femme enceinte, à savoir le fer, la vitamine A et l'iode. Pour ce qui est de l'acide folique et de la vitamine D à l'importance capitale, ils seront traités dans la deuxième partie de ce travail.

– **Le fer** : (Annexe 2)

En 2011, la prévalence de l'anémie était de 38 % parmi les femmes enceintes et de 29 % parmi les femmes non enceintes en âge de procréer (15-49 ans). Cette anomalie touche respectivement 32 millions et 496 millions de personnes dans ces populations. Les taux les plus élevés étaient enregistrés en Afrique centrale, en Afrique de l'Ouest et en Asie du Sud.

L'anémie de la mère comme vue précédemment est associée à un poids de naissance plus faible pour l'enfant et à un risque accru de mortalité maternelle. Les taux d'anémie n'ont pas sensiblement diminués au cours des vingt dernières années. Pour la période 1993-2005, le taux d'anémie s'élevait à 41,8 % pour les femmes enceintes.

– **La vitamine A** : (Annexe 3 et annexe 4)

À l'échelle mondiale, on estime que la cécité nocturne touche 9,8 millions de femmes enceintes, ce qui correspond respectivement à 7,8 % de la population susceptible de souffrir de carence en vitamine A.

Une faible concentration sérique en rétinol concerne, d'après les estimations, 19,1 millions de femmes enceintes à l'échelle mondiale. Cela correspond à 15,3 % des femmes enceintes qui courent le risque d'une carence en vitamine A à l'échelle mondiale.

Les Régions OMS de l'Afrique et de l'Asie du Sud-Est sont apparues comme les plus touchées par la carence en vitamine A pour les deux groupes de population.

– **L'iode** :

D'après des estimations de l'OMS, 1989 millions de personnes dans le monde auraient un apport d'iode alimentaire insuffisant. Si l'on classe les régions OMS par ordre décroissant du nombre personnes touchées par cette carence, on obtient en premier l'Asie du Sud-Est, puis l'Europe, le Pacifique occidental, l'Afrique, la Méditerranée orientale et les Amériques.

Les mesures proposées

Les Etats Membres de l’OMS ont approuvé les cibles à l’échelle mondiale pour améliorer la nutrition chez la mère, le nourrisson et le jeune enfant et se sont engagés à suivre les progrès accomplis. Il est important de fixer des cibles à l’échelle mondiale pour déterminer les domaines prioritaires et jouer un rôle déclencheur à l’échelle planétaire.

L’OMS a élaboré et actualisé des orientations dans plusieurs domaines, y compris sur les apports de vitamines et de minéraux pour différentes tranches d’âge, l’enrichissement des denrées de base, la prise en charge de la malnutrition aiguë par exemple. Ces informations sont diffusées au moyen de la bibliothèque électronique OMS de données pour l’action nutritionnelle où l’on retrouve plus de 70 interventions liées à la nutrition de la mère, du nourrisson et du jeune enfant.

En mai 2012, la Soixante-Cinquième Assemblée mondiale de la Santé a approuvé un plan d’application exhaustif concernant la nutrition chez la mère, le nourrisson et le jeune enfant, y compris six cibles mondiales à atteindre d’ici 2025 et qui sont : [35]

- Réduire de 40 % le nombre d’enfants de moins de cinq ans présentant un retard de croissance ;
- Réduire de 50 % l’anémie chez les femmes en âge de procréer ;
- Réduire de 30 % l’insuffisance pondérale à la naissance ;
- Pas d’augmentation du pourcentage d’enfants en surpoids ;
- Porter les taux d’allaitement exclusif au sein au cours des six premiers mois de la vie à au moins 50 % ;
- Réduire et maintenir au-dessous de 5 % l’émaciation chez l’enfant.

Le système d’informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux (VMNIS), appelé auparavant système d’information sur la carence en micronutriments (MDIS) a été créé en 1991 sur demande de l’Assemblée mondiale de la Santé pour renforcer la surveillance des carences en micronutriments au niveau mondial. L’une des missions de l’OMS consiste à évaluer la situation des populations en matière de micronutriments, à surveiller et à évaluer l’impact des stratégies pour prévenir et combattre la malnutrition par carence en micronutriments et de suivre les tendances dans le temps. [36]

1.3. Surveillance nutritionnelle pendant la grossesse

1.3.1. Grossesse classique

Etat nutritionnel pré-gravidique [22]

La consultation prénuptiale n'existe plus depuis 2007, mais toutes les femmes et les couples devraient bénéficier, en période préconceptionnelle, d'informations, de messages de prévention et d'interventions adaptées, pour maintenir ou améliorer leur santé et éviter des complications obstétricales. Il est donc fortement conseillé d'effectuer, avant d'envisager une grossesse, ce que l'on peut appeler aujourd'hui une "consultation périconceptionnelle". Cette consultation peut être menée par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme. Elle est proposée lors d'une demande d'arrêt d'une contraception ou en réponse aux demandes spontanées d'une femme ou d'un couple ayant un projet de grossesse.

Cette consultation permet de repérer certaines erreurs alimentaires, de dépister et de compenser d'éventuels déficit nutritionnels. Au premier rang, on retrouve les anémies nutritionnelles et les carences en fer, en iode, en acide folique et en vitamine D.

C'est aussi l'occasion de dépister et de contrôler les pathologies chroniques qui justifient une prise en charge nutritionnelle particulière. Malheureusement, cette habitude est encore peu répandue en France.

Comme vu précédemment, certaines carences sévères peuvent avoir des effets délétères en ce qui concerne de nombreux nutriments. Les conséquences pour l'enfant sont d'autant plus importantes que ces carences ont lieu en période périconceptionnelle.

Etat des lieux chez la femme en bonne santé

La majorité des femmes, sans problème notable concernant l'ingestion, la digestion, l'absorption ou le métabolisme des aliments, ont des apports énergétiques adéquats et ont accès à une alimentation variée.

Certaines données indiquent cependant qu'un pourcentage non négligeable de femmes françaises en âge de procréer ne consomme pas les apports nutritionnels conseillés. Ceci est principalement vrai pour les faibles consommatrices de légumes et de fruits, de laitages ou celles qui limitent les apports de viande.

Si après les examens usuels, les résultats sont normaux, il n'y a pas de nécessité à poursuivre les investigations. En présence de déficit plus sévère, il sera nécessaire de mettre en place un suivi particulier.

1.3.2. Grossesse chez des femmes enceintes appartenant à des « groupes à risque » [1], [37]

– Les adolescentes :

L'aspect nutritionnel peut être préoccupant chez les adolescentes, souvent issues de milieux défavorisés et ayant par ailleurs des comportements à risque (consommation de tabac ou de drogues). Les adolescentes limitent souvent leur apport énergétique et ont un risque accru de déficits, en particulier en calcium et en fer. L'alimentation doit couvrir à la fois les propres besoins de la jeune fille pour sa croissance et les besoins du bébé.

Les études concernant l'adolescente vont en faveur d'une augmentation des toxémies gravidiques, des RCIU, des petits poids de naissance et de la mortalité périnatale.

– Le tabagisme :

Dans les pays développés, le tabagisme de la mère reste la principale cause des petits poids de naissance. L'usage du tabac est corrélé à une augmentation du risque d'avortement, de malformations congénitales, de RCIU, d'accouchements prématurés et de mortalité périnatale.

Par ailleurs, la consommation de tabac impacte sur le métabolisme de certains nutriments (folates, vitamines B6, B12, C et E) en l'augmentant. Ce changement intervient alors que la consommation en fruits et en légumes est diminuée, probablement en raison d'une altération du goût chez les fumeuses.

– **La consommation d'alcool :**

L'alcool est désigné comme agent tératogène dont les effets nocifs, en particulier sur le système nerveux central du fœtus, sont bien connus. Des déficits énergétiques (calories alcooliques mal métabolisées par le fœtus) et nutritionnels (protéines, vitamine B, acide folique, zinc et vitamine A) sont souvent associés à l'effet toxique direct.

Par mesure de prudence, l'abstention de toute consommation d'alcool est recommandée chez la femme enceinte. Il n'existe effectivement aucune information concernant les quantités d'alcool pouvant être consommées sans risque.

– **La toxicomanie :**

La grossesse chez la toxicomane est à haut risque, en raison de la toxicité propre des drogues tout d'abord. Les conditions socio-économiques, la diminution des apports alimentaires et l'association fréquente à une consommation d'alcool et de tabac sont étroitement liées à la toxicité propre des drogues.

Les conséquences sur le fœtus vont être similaires aux précédentes.

– **L'obésité :**

L'obésité favorise l'augmentation du risque de malformations congénitales, d'hypertension artérielle, de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, de macrosomie et de mortalité périnatale. Une alimentation hypocalorique, sans descendre en-dessous de 1 500 kCal, doit être proposée. Il est important d'avoir une attention particulière aux risques de carences nutritionnelles (fer, calcium et micronutriments), du fait des régimes restrictifs répétés.

– **Le déficit pondéral et la malnutrition :**

L'insuffisance pondérale accroît le risque d'une morbi-mortalité périnatale et d'une hypertrophie néonatale. L'étiologie doit en être précisée et lorsque le déficit reflète des apports énergétiques insuffisants, les carences associées contribuent à l'augmentation de la morbidité. Les risques peuvent être réduits par une prise en charge nutritionnelle précoce ainsi qu'un gain pondéral.

– **Le végétarisme / Le végétalisme :**

Un régime végétarien conduit correctement permet d'apporter les éléments nutritifs demandés. Cependant, les besoins sont difficilement satisfiables lorsque plusieurs aliments sont délaissés. Il est nécessaire d'être vigilant à l'apport énergétique, à l'état martial et à l'apport calcique si les laitages sont exclus. De façon fréquente, les apports de vitamine D sont insuffisants et le déficit en vitamine B est élevé. Certains régimes peuvent inhiber l'absorption de certains éléments. Le cas se présente lors d'un régime riche en phytates qui vont impacter sur le fer et le zinc.

L'alimentation végétalienne, excluant tout aliment d'origine animale, y compris les œufs et le lait, est dangereuse au cours de la grossesse et de l'allaitement.

– **Les grossesses multiples / Les grossesses rapprochées :**

Pour les grossesses multiples, il est nécessaire de contrôler les apports lipidiques surtout en acides gras essentiels, ils permettent la prévention des complications gravidiques. L'augmentation des besoins en vitamines et oligoéléments peut engendrer la prescription de compléments médicamenteux, si l'alimentation est éloignée des repères du Plan National Nutrition Santé (PNNS). Il n'est cependant pas nécessaire de manger deux fois plus car les besoins nutritionnels ne sont que légèrement supérieurs aux besoins des femmes attendant un seul bébé.

La prise en charge nutritionnelle des grossesses rapprochées est comparable à celles des grossesses multiples. Le corps peut avoir épuisé certaines de ses réserves et les carences en fer, vitamine D et folates, fréquentes, doivent être dépistées et traitées.

2. Les vitamines et la grossesse : intérêt pour la vitamine D et la vitamine B9

2.1. Généralités

2.1.1. Définition d'une vitamine

Une vitamine est une molécule sans valeur calorique, non synthétisée par l'Homme et qui doit alors lui être apportée par l'alimentation. Les doses requises par l'organisme sont souvent assez faibles. Elles ont un rôle fondamental dans de nombreux processus chimiques. En fonction de leur importance, leur absence dans la ration alimentaire est susceptible d'entraîner certaines maladies graves voir mortelles comme le scorbut (vitamine C), la pellagre (vitamine B3), le béribéri (vitamine B1) ou encore des troubles de croissance comme le rachitisme (vitamine D).

La vitaminothérapie permettrait également la correction de certains désagréments voire même complications de la grossesse, comme les vomissements par les vitamines B1 et B6, ainsi que certaines anémies par les vitamines B9 et B12. [38], [39]

2.1.2. Classification

Classiquement, on distingue :

- **Les vitamines liposolubles :**

Elles comprennent les vitamines A, D, E et K dont l'absorption intestinale suit celle des graisses. Contrairement aux vitamines hydrosolubles, elles sont stockées dans l'organisme. Seules les vitamines K et D peuvent être synthétisées de manière endogène. La vitamine K est synthétisée par les bactéries de la flore intestinale ce qui constitue une source importante. Un apport exogène alimentaire est cependant nécessaire à la couverture des besoins. La synthèse endogène de la vitamine D est décrite en détail dans cette partie.

– Les **vitamines hydrosolubles** :

Ce groupe rassemble toute la série des vitamines B ainsi que la vitamine C. Elles sont solubles dans l'eau comme leur nom l'indique, ne sont pas stockables de manière prolongée dans l'organisme (à l'exception de la vitamine B12) et les apports excédentaires sont éliminés par la voie urinaire. Il n'existe donc pas de surdosage et le risque de toxicité est donc moindre qu'avec les vitamines liposolubles.

De plus, cette solubilité dans l'eau facilite le passage transplacentaire, ce qui explique pourquoi le nouveau-né à terme dispose d'un taux circulant de vitamines hydrosolubles beaucoup plus élevé que celui de sa mère. En effet, le fœtus humain se sert préférentiellement au détriment de l'organisme maternel.

À la naissance, l'enfant présente toujours un statut biochimique correct, au moins pour l'ensemble des vitamines hydrosolubles, [27]

Une classification fonctionnelle peut également être établie selon leur mécanisme d'action :

- Les vitamines impliquées dans la modification de la transcription d'ADN en ARN messager et qui agissent donc sur la **synthèse de protéines** (vitamine A et D) ;
- Les vitamines qui **participent au métabolisme** (vitamines B1, B5, B6, B9 et B12) ;
- Les vitamines intervenant dans le **transfert d'électrons** (vitamines B2, B3 et C) ;
- Les vitamines aux **propriétés antioxydantes** (vitamines C et E, carotène).

2.2. La vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble synthétisée dans l'organisme à partir d'un dérivé du cholestérol, sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) du soleil. [40]

2.2.1. Historique et origine [41], [42]

La découverte de la vitamine D est liée à une maladie connue depuis l'antiquité, dont la prévalence devient plus importante au XVII^e siècle et à la révolution industrielle : le **rachitisme**. Il touche spécifiquement les enfants vivant dans des régions pauvres et faiblement ensoleillées. Le rachitisme est lié à une minéralisation insuffisante des os dont la cause est une perturbation du métabolisme phosphocalcique. Ses signes physiques sont des déformations variables du squelette : os des membres inférieurs anormalement courbés, épaissement de l'extrémité des os. [43]

En 1782, les propriétés préventives et curatives de l'huile de foie de morue vis-à-vis du rachitisme sont découvertes en Angleterre par le Docteur Dale Perceval qui a l'idée d'en faire absorber à des enfants atteints par cette maladie.

En 1865, le médecin français, le Docteur Armand Trousseau est le premier à recommander dans son manuel de médecine clinique, l'absorption d'huile de foie de morue ainsi que l'exposition au soleil dans la protection du rachitisme.

En 1922, McCollum observe que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après totale destruction de la vitamine A. Il en déduit qu'il existe donc un deuxième facteur liposoluble qu'il baptisa « vitamine D ».

En 1924, des chercheurs de deux universités américaines découvrent simultanément que la lumière du soleil permet la synthèse de vitamine D.

En 1932, Windaus, prix Nobel de chimie allemand, isole l'ergocalciférol ou vitamine D₂, d'origine végétale et en 1936, il isole le cholécalciférol ou vitamine D₃, d'origine animale.

En 1952, à Harvard, le Docteur Woodward réalise la première synthèse de vitamine D₃, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1965.

En 1967, le professeur américain Anthony Norman découvre que la vitamine D est convertie par l'organisme en une hormone stéroïde, le calcitriol correspondant à la forme dite « active » de la vitamine D.

Après l'introduction d'une supplémentation en vitamine D, vers le milieu du XX^e siècle, le rachitisme recule nettement et tend à disparaître totalement dans les pays industrialisés.

Erreur d'appellation ?

À posteriori, on s'aperçoit que la dénomination « vitamine » de la vitamine D est largement inappropriée. Une vitamine est apportée essentiellement par l'alimentation. Or, dans le cas présent, elle peut être synthétisée par l'organisme.

En outre, la plupart des autres vitamines se comportent comme antioxydants ou cofacteurs enzymatiques. Avec la vitamine D, on est en présence d'un précurseur d'une hormone stéroïde, le calcitriol. Il serait donc plus juste que la vitamine D soit en fait appelée « hormone D ». La vitamine D est en réalité une pré-hormone de la famille des stéroïdes. [44]

Sous sa forme active, la vitamine D agit sur le génome, influençant la production de protéines. Elle régule notamment l'expression de gènes chargés de coder des protéines antimicrobiennes.

2.2.2. Structure chimique [41], [45], [46]

La vitamine D ou calciférol est connue sous deux formes (figure 7) :

- La **vitamine D2** ou **ergocalciférol** obtenue par irradiation de l'ergostérol présent dans les végétaux (champignons) ;
- La **vitamine D3** ou **cholécalfiérol** présente naturellement dans de rares sources alimentaires animale (poisson gras) et synthétisée par la peau par irradiation (UVB) du 7-déhydrocholestérol présent dans le derme.

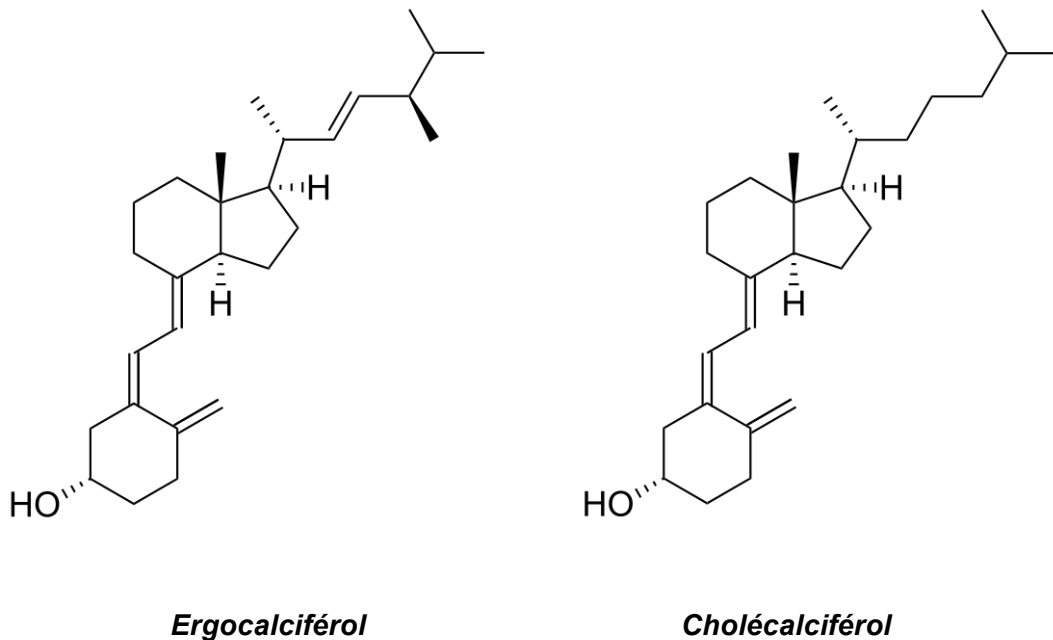


Figure 7 : Structure chimique de la vitamine D2 et de la vitamine D3 [47]

La vitamine D2 diffère de la D3 par la structure de leur chaîne latérale. La vitamine D2 dispose d'un groupement méthyle et une double liaison supplémentaires.

La vitamine D en sa qualité de vitamine liposoluble est insoluble dans l'eau, soluble dans les graisses et dans l'alcool. Elle est dégradée par la lumière et l'oxygène, sa stabilité s'étend jusqu'à 38°C.

2.2.3. Le métabolisme

2.2.3.1. Sources de vitamine D [47]

Contrairement aux autres vitamines apportées exclusivement par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine : la première exogène, qui correspond à l'apport alimentaire (ergocalciférol D2 d'origine végétale et cholécalciférol D3 d'origine animale) et la seconde endogène, résultant d'une synthèse cutanée intervenant au niveau de l'épiderme.

L'apport exogène ou alimentaire :

En moyenne, seulement 10 % de nos besoins quotidiens en vitamine D proviennent de l'alimentation. Nos produits habituels en France, non artificiellement enrichis en vitamine D, ne sont que très peu nombreux à être suffisamment riches en cette vitamine comme les foies de poissons (tableau IV).

Tableau IV : Principales sources alimentaires en vitamine D [45], [47]

Sources alimentaires	Teneur en vitamine D2 (100g)	Teneur en vitamine D3 (µg/100g)	Teneur en vitamine D3 (UI/100g)
Champignon Shiitake	20-25 µg (800-1 000 UI)		
Champignon (en moyenne)	3,75 µg (150 UI)		
Huile de foie de morue		250-500	10 000-20 000
Saumon, hareng ou thon sauvage		15-25	600-1 000
Saumon d'élevage		7-10	280-400
Sardine à l'huile		7,5	300
Huitres		10	400
Truite		5	200
Sole		2	80
Brochet		2	80
Jaune d'œuf		2-3	80-120
Foie de veau		0,5	20
Laitages ou céréales enrichis en vitamine D		1,25	50

1 µg = 40 UI

Enrichissement des aliments : [41], [48]

L'enrichissement des aliments, aussi appelé fortification alimentaire, désigne l'adjonction de micronutriments aux aliments transformés.

Dans les années 1930 au Canada et aux États-Unis a débuté l'adjonction de vitamine D au lait. L'élimination pratiquement totale du rachitisme chez l'enfant dans les pays industrialisés a été imputée à cette pratique.

En France, bien que l'enrichissement des aliments courants en vitamine soit interdit, deux arrêtés validés par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), l'autorise dans certaines conditions :

- L'arrêté du 8 octobre 2004, relatif à l'emploi de vitamine D3 dans les huiles végétales ;
- L'arrêté du 11 octobre 2001, autorisant l'enrichissement en vitamine D à hauteur de 1 µg/100 mL pour le lait de consommation courante et 1,25 µg/100 g pour les produits laitiers frais.

Au niveau européen, depuis 2006 la réglementation européenne permet l'ajout de vitamine D dans l'ensemble des denrées alimentaires, sous réserve de respecter les limites maximales autorisées. La supplémentation des aliments en vitamine D est régie par le droit alimentaire et n'est autorisée que de 200 UI par ration journalière d'un aliment avec un maximum de 300 UI par jour.

À l'heure actuelle, dans de nombreux pays du monde, le lait et les produits laitiers sont souvent enrichis en vitamine D. Une proportion importante de pays ajoute également cette vitamine à la margarine. Malgré les résultats positifs obtenus dans le passé, très peu de programmes d'enrichissement des aliments ont procédé à une évaluation formelle de leur impact sur l'état nutritionnel des populations visées.

La synthèse endogène : [40], [45], [49]

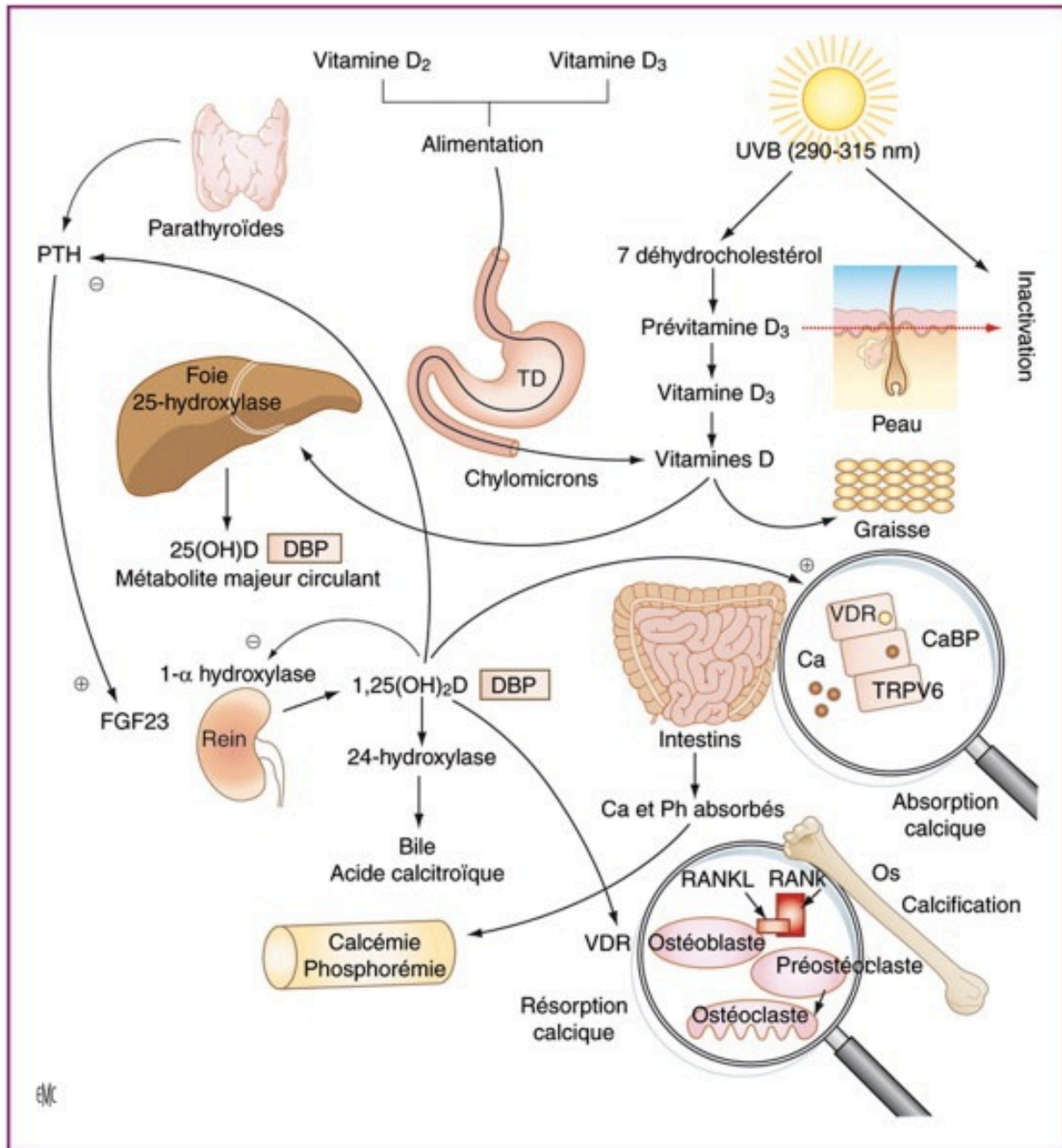


Figure 8 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D [45]

Sous l'effet des rayons UVB de longueur d'onde 290 à 315 nm, dans les couches profondes de l'épiderme, le 7-déhydrocholestérol est transformé en prévitamine D₃ qui est immédiatement convertie en vitamine D₃ (cholécalficérol) encore inactive.

Cependant, une exposition excessive au soleil dégrade dans la peau la prévitamine D₃ et la vitamine D₃ en un métabolite inactif (figure 8).

Les vitamines D2 et D3 amenées par l'alimentation sont absorbées par l'intestin grêle. Elles vont rejoindre la circulation générale, transportées par le système lymphatique grâce aux chylomicrons (sels biliaires). La vitamine D (D2 ou D3) est stockée et relarguée par le tissu adipeux et les muscles.

Qu'elle soit synthétisée par la peau, apportée par l'alimentation ou sous forme de supplément, la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine la vitamine D binding protein (DBP) ; arrivée au foie, elle est hydroxylée en **25-hydroxy-choolécalciférol**, 25(OH)D ou calcifédiol. Ce métabolite correspond à la forme prépondérante de vitamine D circulante et son taux sérique constitue ainsi le **statut vitaminique D** d'un individu. L'absorption intestinale de ce dérivé hydroxylé est un peu plus rapide et complète que celle de la vitamine D initiale. Grâce à cette propriété, des patients ayant un degré de malabsorption peuvent être supplémentés en cette vitamine, comme par exemple avec du Dédrogyl®. La demi-vie de la 25(OH)D est de l'ordre de trois semaines.

Cependant, ce métabolite n'est pas actif et doit être hydroxylé par le rein. La 25(OH)D est véhiculée jusqu'à lui par la DPB et convertie sous l'action d'une enzyme, appelée la 1- α -hydroxylase, en **1,25-dihydroxy-choolécalciférol**, 1,25(OH)₂D ou **calcitriol**. La 1,25(OH)₂D est la **forme biologiquement active** de la vitamine D dont la demi-vie, plus courte est d'environ quatre heures. Cette dernière hydroxylation rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. La parathormone (PTH) ainsi qu'une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium stimulent cette hydroxylation rénale. Au contraire, le facteur de croissance fibroblastique, fibroblast growth factor (FGF23), une hyperphosphatémie et le calcitriol lui-même inhibent cette production rénale de 1,25(OH)₂ D.

Le calcitriol « hormone » qui passe dans le sang va agir sur des tissus cibles où il se lie au récepteur vitaminique D (VDR). Ce mécanisme hormonal est à la base des effets classiques phosphocalciques et osseux.

Voie d'inactivation de la vitamine D :

Comme vu précédemment, le calcitriol régule sa propre synthèse par un rétrocontrôle négatif et freine la synthèse de parathormone par les glandes parathyroïdes. Ce métabolite actif stimule l'expression de la 24-hydroxylase ou 24-OHase qui catabolise le calcitriol en un produit biologiquement inactif, l'acide calcitroïque, qui s'élimine par la bile.

Son importance a été récemment mise en avant par la démonstration que des mutations inactivatrices du gène codant pour cette enzyme étaient la cause d'une hypersensibilité à la vitamine D avec hypercalcémie néonatale sévère.

2.2.3.2. Les particularités du métabolisme phosphocalcique chez la femme enceinte [50], [51]

Certaines modifications du métabolisme de la vitamine D et du calcium ont lieu pendant la grossesse. Ces ajustements vont permettre de fournir au fœtus le calcium nécessaire à son développement osseux. Au cours de la grossesse, le fœtus va stocker environ 30 g de calcium dont 80 % va provenir des apports maternels du dernier trimestre. Le métabolisme de la femme s'adapte donc pour se retrouver en fin de grossesse avec les mêmes réserves calciques qu'au début.

Le taux de calcium sérique est plus élevé chez le fœtus que chez la mère, témoignant ainsi d'un transfert transplacentaire actif du calcium. Paradoxalement, alors que ce transfert est vitamine D-indépendant, un taux de vitamine D bas est associé à des modifications du squelette *in utero*. Cet effet persiste à distance et peut être retrouvé tard dans l'enfance. L'absorption du calcium augmente tout au long de la grossesse pour atteindre son maximum lors du 3^e trimestre. Cependant, les concentrations de vitamine D sont plus faibles chez le fœtus que chez la mère. Chez la femme enceinte, le taux de 25(OH)D n'est pas abaissé l'été, au contraire de l'hiver et en particulier lors du dernier trimestre.

La 25(OH)D est très consommée pendant la grossesse, en raison d'une augmentation de la transformation en calcitriol permettant de répondre aux besoins calciques maternel et fœtale en tant que métabolite le plus actif sur l'absorption intestinale du calcium. En fonction des auteurs, les concentrations de calcitriol semblent être multipliées 2 à 4 fois pendant la grossesse. Cette augmentation de la synthèse de 1,25 (OH)₂D semble secondaire à un accroissement d'activité de la 1- α -hydroxylase rénale maternelle indépendant de la PTH ou de la calcémie.

Le calcitriol ne passe pas la barrière fœto-placentaire, contrairement à la 25(OH)D. Le placenta et le fœtus expriment eux aussi la 1- α -hydroxylase et consomment la 25(OH)D en la transformant en calcitriol pour leur propre usage. Le fœtus puise la 25(OH)D dans les réserves maternelles et est donc entièrement dépendant du statut vitaminique D de sa mère. La production de calcitriol est donc directement liée à la concentration en 25(OH)D.

2.2.4. Les effets de la vitamine D [49], [52], [53], [54]

Les effets qualifiés de « classiques » et de « non classiques » de la vitamine D dépendent en majeure partie des spécificités génétiques des individus (tableau V). Ces actions sont directement liées aux différents polymorphismes du VDR et de la 1- α -hydroxylase ayant potentiellement des conséquences sur les actions du calcitriol, ou la capacité de le synthétiser.

2.2.4.1. Effets « classiques » ou endocrines

Après la liaison au calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie à l'ADN sur des sites appelés éléments de réponses à la vitamine D (VDRE). Ce mécanisme va stimuler ou inhiber la synthèse de différentes protéines.

Les principaux tissus cibles du calcitriol circulant sont :

- La **cellule intestinale** où il favorise la synthèse de protéines impliquées dans l'absorption intestinale du calcium et du phosphate tel que le transient receptor potential cation channel, family V, member 6 (TRPV6) ou la protéine transporteuse du calcium, la calbindine 9k (CaBP) ;

- L'**ostéoblaste** où il stimule la synthèse d'une cytokine au rôle indispensable dans la résorption osseuse, le receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). RANKL se lie à son récepteur le receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) présent sur les préostéoclastes, entraînant une maturation des préostéoclastes en ostéoclastes. Ces ostéoclastes vont extraire calcium et phosphore de l'os, maintenant les taux sanguins de calcium et de phosphore. Des taux adaptés de calcium (Ca^{2+}) et de phosphore (HPO_4^{2-}) favorisent la minéralisation de l'os ;
- Le **rein** où il contrôle l'expression dans le tubule distal d'une protéine nécessaire à la résorption du calcium et augmente la clairance du phosphore ;
- Les **parathyroïdes** où il contrôle la sécrétion de PTH, en tant que principal inhibiteur.

La finalité de l'action du calcitriol au niveau intestinal, rénal et osseux est d'accroître le pool phosphocalcique disponible dans l'organisme pour la minéralisation de l'os. Elle s'effectue par une redistribution interne des minéraux phosphocalciques de l'os ancien profond vers la matrice de l'os néoformé.

Les différents effets endocrines de la vitamine D sont nécessairement liés à la minéralisation osseuse en favorisant l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. Un déficit profond en vitamine D est responsable de pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Un déficit moins marqué n'entraîne pas de défaut de minéralisation mais peut cependant favoriser une ostéoporose.

2.2.4.2. Effets « non classiques » ou intracrines

D'autres tissus sans aucun lien avec le métabolisme phosphocalcique expriment le VDR, la 1- α -hydroxylase et la 24-OHase. La 25(OH)D pénètre dans ces tissus où elle est transformée en calcitriol selon le mécanisme vu précédemment dans le rein. Cette production périphérique de calcitriol ne semble pas être régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique mais dépend d'une concentration suffisante en 25(OH)D dans ces tissus. Le calcitriol produit localement ne ressort pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phosphocalcique.

Les avis divergent sur ces nouvelles propriétés données à la vitamine D. Elles sont dues au caractère ubiquitaire du récepteur VDR et à la production extrarénale de calcitriol. Ces effets « non classiques » sont également liés au fait que le calcitriol soit impliqué dans la modulation de l'expression de certaines de gènes, indépendamment du métabolisme phosphocalcique. L'association entre déficit en vitamine D et de nombreuses maladies a été rapportée dans de multiples études. Les différentes actions discutées de cette vitamine sont :

- **L'amélioration de la fonction musculaire** et des performances physiques en particulier chez le sujet âgé carencé (sarcopénie), ainsi qu'une réduction du risque de chutes pour un traitement associant vitamine D et calcium ;

- **L'action sur les cancers** (surtout colorectaux et sein) avec un risque relatif plus faible pour un taux correct en vitamine D. Le calcitriol régule un certain nombre de gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, et stimule d'autres gènes qui, eux, inhibent l'angiogénèse et induisent l'apoptose des cellules tumorales ;

- **Le rôle sur le système immunitaire** car la vitamine D aurait un rôle activateur sur l'immunité innée et un rôle inhibiteur sur l'immunité acquise. Cette inhibition de l'immunité acquise par le calcitriol pourrait donc avoir un effet bénéfique sur certaines pathologies auto-immunes tel que le diabète de type I, la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus. La modulation de l'immunité innée suggère quant à elle des propriétés anti-infectieuses ;

- **Les effets sur le système cardiovasculaire**, prioritairement sur la pression artérielle chez les hypertendus (contrôle du gène de la rénine) et de façon possible sur le risque de diabète de type II via une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'intolérance au glucose. La vitamine D aurait un impact sur la diminution du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire ;

- **Les actions chez la femme enceinte** sur la pré-éclampsie et le diabète gestationnel.

Tableau V : Tissus cibles et effets biologiques de la vitamine D [40]

Tissus cibles classiques	Effets biologiques	Maladies
Intestin	Absorption de calcium et phosphate	Rachitisme Ostéomalacie
Os	Remodelage et minéralisation osseux	Ostéoporose
Rein	Réabsorption de calcium et phosphate	
Cartilage de croissance	Fonction de chondrocytes hypertrophiques	Rachitisme Retard de croissance
Glandes parathyroïdes	Contrôle production et sécrétion de PTH	
Non classiques		
Peau	Cycle de renouvellement de cheveux	Alopécie
Système immunitaire native	Stimulation de macrophages	Infections bactériennes
Système immunitaire acquise	Inhibition de cellules Th1	Maladies auto-immunes (diabète de type 1, Crohn)
Prolifération cellulaire	Contrôle du cycle cellulaire	Cancer Colon>sein>prostate
Cardiovasculaire	Régulation de Rénine, coagulation et cellules endothéliales	HTA, thromboses, risque cardiovasculaire
Muscle	Maturation et fonction musculaire	Sarcopénie Chutes

2.2.5. Le statut vitaminique D [55], [56]

2.2.5.1. Les valeurs de référence [49], [52]

Indépendamment de la grossesse, il est important de bien différencier les notions de carence, de déficit et d'insuffisance (tableau VI) :

- Le **déficit** se définit comme un taux en 25(OH)D inférieur à 20 ng/mL à éviter chez tout le monde ;
- L'**insuffisance** correspond à une concentration en 25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL à éviter au moins pour un certain nombre de patients ;
- Le terme de **carence** est utilisé pour une concentration en 25(OH)D inférieure à 10-12 ng/mL, possiblement associée à l'apparition de la maladie aiguë (rachitisme, ostéomalacie).

Il n'existe pas de seuil minimal consensuel accepté de tous même si la valeur-seuil est souvent attribuée à une concentration en 25(OH)D à 30 ng/mL. Certains jugent qu'une dose de 25(OH)D fixée à 20 ng/mL est amplement suffisante chez les personnes en bonne santé alors que d'autres militent pour une valeur minimale de 40 ng/mL.

Tableau VI : Les valeurs de référence en vitamine D [54], [57]

Taux de 25(OH)D		
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	<10-12	<25-30
Déficit vitaminique D	<20	50
Insuffisance vitaminique D	20-30	<50-75
Taux recommandés	30-50	75-125
Limite supérieure acceptable	60-80	150-200

Actuellement, aucun consensus parfait sur ces valeurs de référence n'est établi et des variations apparaissent notamment selon quelles conséquences cliniques on souhaite prendre en compte.

Durant la grossesse, la relation entre élévation de la PTH et taux de 25(OH)D est plus faible qu'en dehors de la grossesse et n'est pas une bonne approche pour la définition des valeurs de référence.

2.2.5.2. Le dosage [58]

Comme décrit précédemment, la 25(OH)D correspond à la forme qui reflète le mieux la quantité de vitamine D stockée et disponible dans l'organisme. C'est cette forme que l'on va doser.

La société d'endocrinologie américaine est l'une des seules à avoir émis des recommandations en 2011 sur les dosages de la vitamine D chez la femme enceinte. En effet, elles font parties des patients à haut risque de déficit en vitamine D nécessitant la prescription d'un dosage. En règle général, les dosages sont prescrits chez les personnes âgées et dans certains autres cas comme précisés par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2013. Le dosage chez les femmes enceintes doit être envisagé en particulier pour celles devant accoucher en hiver ou au printemps.

Lié au manque de recommandations, le dosage de la vitamine D au cours de la grossesse reste donc à l'appréciation de chaque médecin (tableau VII).

Tableau VII : Prescriptions des dosages de vitamine D en 2011 [57]

Prescripteurs	Nombre d'actes	Pourcentage
<i>Toutes spécialités confondues</i>	6 280 771	100
MÉDECINE GÉNÉRALE	4 671 555	74
ÉTABLISSMENT	632 927	10
RHUMATOLOGIE	288 677	5
ENDOCRINOLOGIE ET MÉTABOLISME	147 890	2
GYNÉCOLOGIE MÉDICALE	135 416	2
GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE	98 871	2
NÉPHROLOGIE	82 958	1
MÉDECINE INTERNE	38 541	1

Ces dosages sont réalisés dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale du secteur privé et les données fournies par la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

En France, les données montrent qu'entre 2007 et 2009, cette prescription a augmenté de 250 % et a été multipliée par 10 depuis 2005. Au cours de l'année 2011, 6,3 millions de dosages ont été réalisés, beaucoup plus fréquemment chez les femmes (77 %) que chez les hommes (23 %), et 46 % des dosages ont été réalisées chez une femme âgée de 50 à 79 ans. [59]

2.2.5.3. L'hypovitaminose D

La carence en vitamine D chez les femmes enceintes est fréquente dans toutes les populations. Les principales complications obstétricales en lien vont être présentées ici.

2.2.5.3.1. Prévalence [57]

La prévalence de l'hypovitaminose D est variable selon les seuils retenus pour définir la carence ou l'insuffisance. Toutefois, quel que soit le seuil retenu, il est possible d'affirmer que l'insuffisance en vitamine D est largement répandue à travers le monde. Des taux de 25(OH)D inférieurs à 30 ng/mL sont répandus sur les 5 continents tandis que les taux sériques les plus bas (<10 ng/mL) touchent en particulier les populations de l'Asie du Sud et du Moyen-Orient.

Selon une étude nationale réalisée en 2006-2007, la prévalence d'une déficience sévère en France (<12,5 nmol/L) était quasi nulle, la déficience modérée (5-10 ng/mL) atteignait 4,4 % et le risque de déficit (10-20 ng/mL) s'élevait à 36,7 % dans la population française adulte âgée de 18 à 74 ans. D'après ces données, plus de la moitié de la population présentait un statut vitaminique jugé normal (>20 ng/mL).

2.2.5.3.2. Facteurs de risque

Les différents cas de figures lors desquels le statut vitaminique peut être perturbé sont présentés dans le tableau ci dessous :

Tableau VIII : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D [59]

Les études épidémiologiques montrent que la concentration en 25OHD est en général plus basse	
Âge	Chez les sujets âgés que chez les jeunes
Pigmentation	Chez les sujets à la peau foncée que chez les sujets à la peau claire
Sexe	Chez les femmes que chez les hommes
Masse grasse	Chez les obèses ou sujets en surpoids que chez les « maigres » (IMC)
Habitudes vestimentaires	Chez les sujets qui portent des vêtements couvrants
Temps passé en extérieur	Chez les sujets qui ont très peu d'activité en « extérieur »
Politiques de supplémentation	Dans les pays où l'alimentation n'est pas supplémentée
Saison	En hiver
Latitude	Dans les pays situés loin de l'équateur
Pathologies particulières	Chez les sujets qui souffrent de malabsorption, granulomatose, et qui sont traités par des anticonvulsivants ou antirétroviraux
Situations spécifiques	Chez les femmes enceintes ou allaitantes

2.2.5.3.3. Conséquences cliniques chez la mère [51], [60]

Pré-éclampsie [22], [61]

La pré-éclampsie est une hypertension artérielle (HTA) gravidique dont les chiffres tensionnels sont supérieurs à 140/90 mmHg. Elle apparaît dans la deuxième moitié de la grossesse et est associée à une protéinurie supérieure à 0,3 g/24 heures (valeur normale égale à 0,15 g/j). En France, elle survient dans 0,5 à 7 % des grossesses, il faut cependant prendre en compte les facteurs de risque de la patiente et de sa parité. À l'échelle mondiale, la prévalence est nettement plus élevée, comme en Afrique où elle est en moyenne de 4 % dans la population générale et peut même atteindre 18 % dans certaines ethnies. La physiopathologie de la pré-éclampsie est complexe et encore débattue même si elle semble liée à une placentation anormale.

Le rôle physiologique du calcium et de la vitamine D dans le développement et la sévérité de la pré-éclampsie n'est actuellement pas entièrement élucidé. Certaines études ont montré que chez des femmes enceintes présentant une pré-éclampsie, les taux en calcium ionisé, l'excrétion urinaire du calcium et le taux en calcitriol étaient plus faibles que chez des femmes normotendues. De plus, une faible calcémie via des mécanismes associés à l'HTA augmenterait le risque de pré-éclampsie. La carence en vitamine D avant 22 SA serait un facteur prédictif de pré-éclampsie et de carence en vitamine D chez le nouveau né. Cependant d'autres études montrent l'effet de la supplémentation en calcium et en vitamine D sur la sévérité mais pas sur la prévalence cette maladie. D'autres études sont nécessaires pour savoir si la supplémentation en calcium, en vitamine D ou des deux peuvent réduire l'incidence de la pré-éclampsie.

Chez les femmes à risque et en l'absence d'un antécédent personnel de pré-éclampsie, aucune mesure préventive ne se révèle efficace. Les femmes enceintes doivent être informées des symptômes de pré-éclampsie et pouvoir les reconnaître : maux de tête, troubles visuels à type de vision floue ou sensation d'éclairs, acouphènes, douleurs épigastriques, vomissements, œdème soudain du visage, des mains et des pieds, prise de poids brutale.

Ostéomalacie

L'ostéomalacie est un défaut de minéralisation de la matrice osseuse sur un squelette ayant déjà atteint sa taille adulte. Les principaux signes cliniques sont une fragilité ainsi que des douleurs osseuses. Une carence sévère en vitamine D peut entraîner une ostéomalacie chez la mère.

Diabète gestationnel

Depuis quelques années de nombreux essais ont porté sur le lien entre déficit en vitamine D et diabète gestationnel avec des résultats très controversés. Deux études ont mis en évidence une association inverse entre la concentration sérique de 25(OH)D mesurée en milieu de grossesse et la prévalence du diabète gestationnel dépistée de façon concomitante. Les mécanismes évoqués sont le contrôle de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à l'insuline par la vitamine D.

Même si ces résultats semblent en faveur d'un rôle protecteur de la vitamine D contre le diabète gestationnel, il n'est actuellement pas possible de conclure formellement et d'autres études portant sur des effectifs plus importants sont en cours.

Accouchement par césarienne

Le risque de césarienne serait augmenté par une carence en vitamine D. Dans une étude réalisée aux États-Unis ayant inclus 253 femmes, 28 % des femmes ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/mL ont eu une césarienne. Il n'existe cependant aucune preuve d'une diminution du taux de césarienne après supplémentation en vitamine D.

Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est un déséquilibre de la flore microbienne du vagin et touche un tiers des femmes en âge de procréer. Si cette affection se produit avant 20 semaines de grossesse, elle sera étroitement associée à un accouchement prématuré, un petit poids de naissance et un risque de chorioamniotite.

Une étude a montré que des taux de 25(OH)D entre 8 et 20 ng/mL sont associés à un risque plus important de vaginose bactérienne par rapport à un taux à 30 ng/mL.

2.2.5.3.4. Conséquences cliniques chez le nourrisson [51], [60]

Plusieurs études ont suggéré que les niveaux de vitamine D durant la grossesse influençaient le développement osseux du fœtus et la croissance de la descendance. Une carence en vitamine D peut avoir des répercussions chez le nouveau-né à court, moyen et long terme :

- À court terme, les répercussions sont caractérisées par un petit poids de naissance et une hypocalcémie néonatale sévère précoce ou tardive pouvant être également durable ;
- À moyen terme, les répercussions sont caractérisées par un rachitisme néonatal, des altérations de l'émail dentaire (carie), la survenue d'un diabète de type I, un risque d'asthme ou de sclérose en plaque.

De plus, un certain nombre d'études descriptives ont retrouvé une corrélation inverse entre le statut vitaminique D maternel et le risque de naissance prématurée. En revanche, aucun effet protecteur de la supplémentation sur la prématurité n'a été démontré.

2.2.6. La supplémentation en vitamine D lors de la grossesse [51], [56], [60]

« On désigne par supplémentation la fourniture de doses relativement élevées de micronutriments, habituellement sous la forme de comprimés, de gélules ou de sirop. La supplémentation présente l'avantage de pouvoir apporter une quantité optimale d'un ou plusieurs éléments nutritifs sous une forme hautement absorbable par l'organisme, et constitue souvent le moyen le plus rapide de combattre un état de carence chez des personnes ou des groupes de population identifiés comme carencés. » [48]

2.2.6.1. Recommandations

La supplémentation en vitamine D durant la grossesse fait l'objet de nombreux débats, à commencer par la définition des valeurs seuils à prendre en compte pour assurer cette supplémentation.

Si l'Institute of Medicine (IOM) aux États-Unis considère que le taux à atteindre est de 20 ng/mL, les sociétés françaises prônent plutôt une valeur seuil à 30 ng/mL. Il n'y a pas non plus de consensus sur les apports nécessaires à la femme enceinte : l'IOM considère que ces apports ne doivent pas être différents de la femme hors grossesse, à savoir 600 UI/j, tandis que l'Endocrine society avance des taux de 1 500 à 2 000 UI/j. Les recommandations qui suivent sont rapportées dans l'ordre chronologique de leur apparition.

2.2.6.1.1. Collège national des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF) [62]

Les femmes enceintes présentent un déficit en vitamine D en fin de grossesse, surtout quand celle-ci se situe en hiver ou au début du printemps, même dans des villes aussi ensoleillées que Marseille ou Nice. Il existe d'ailleurs une relation entre ce mauvais statut vitaminique et la fréquence des accidents d'hypocalcémie néonatale tardive, et même précoce.

Il est donc indispensable d'assurer aux femmes enceintes le meilleur statut vitaminique D possible, particulièrement au cours du 3^e trimestre et pendant les mois en « r ».

Les apports recommandés ont été fixés à 10 mg/j (400 UI/j). Toutefois, cette dose n'est pas suffisante si la supplémentation n'est pas entreprise dès le début de la grossesse. Lorsqu'elle n'est faite qu'au 3^e trimestre, 1 000 UI/j sont alors nécessaires. Les mêmes résultats peuvent être obtenus et les données sont suffisantes pour préconiser une dose unique de 100 000 UI administrée au début du 6^e ou 7^e mois. Néanmoins il faut exclure les doses de charge plus élevées, en raison de leur toxicité potentielle.

2.2.6.1.2. HAS [22]

L'HAS ne recommande pas la supplémentation systématique des femmes enceintes en l'absence de preuve suffisante quant à ses avantages. La recommandation est en revanche systématique chez les femmes s'exposant peu au soleil, en cas de port de vêtements couvrants ou de faible apport alimentaire et pour les grossesses qui se développent en hiver.

Une dose unique de 100 000 UI au début du 6^e ou 7^e mois est alors recommandée lorsque la supplémentation n'a pas été entreprise dès le début de la grossesse.

2.2.6.1.3. PNNS [63], [64]

Lancé en 2001, le PNNS est un plan de santé publique visant à améliorer l'état de santé de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition. Pour le PNNS, la nutrition équivaut à l'équilibre entre les apports alimentaires et les dépenses occasionnées par l'activité physique.

Son objectif est de proposer des recommandations fiables et scientifiquement validées. Le PNNS a été mis en place afin d'apporter une aide à la population et aux professionnels de ce secteur sur les questions touchant à la nutrition. Le programme a été prolongé en 2006 puis en 2011.

Le guide de nutrition pendant et après la grossesse propose aux femmes enceintes sous forme d'un livret conseil et d'accompagnement les démarches à suivre pour leur alimentation. Il indique notamment les situations où les réserves en vitamine D sont normalement suffisantes, comme lors :

- D'un accouchement prévu en été ou en automne ;
- D'une exposition solaire « normale » l'été, à raison de 10 à 15 minutes par jour pour les bras et les jambes par exemple ;
- D'une alimentation incluant du poisson au moins 2 fois par semaine, dont au moins un poisson gras et ce de façon diversifiée ;
- D'une alimentation incluant également des produits laitiers enrichis en vitamine D.

Ce guide indique également les situations où les réserves en vitamine D risquent de ne pas être suffisantes, comme lors :

- D'un accouchement prévu entre mars et juin ;
- D'une exposition solaire négligée.

Dans les deux cas précédents, ainsi que dans les situations spécifiques comme les grossesses rapprochées, le médecin ou la sage-femme prescriront alors un supplément en vitamine D. Ce guide n'aborde cependant pas le cas des femmes concernées par un accouchement en hiver.

Les recommandations du PNNS concernant la supplémentation en vitamine D s'établissent selon 3 modalités :

- De façon préférentielle par une prise unique orale de 2 à 2,5 mg (80 000 à 100 000 UI) de vitamine D2 ou D3 au 6^e ou 7^e mois de grossesse ;
- Ou bien par des apports quotidiens de 10 µg/j (400 UI/j) pendant toute la grossesse ;
- Ou encore par des apports quotidiens de 25 µg/j (1 000 UI) à partir du 6^e mois de grossesse.

Après la grossesse, prenant en compte la fréquence élevée des déficits en fin de grossesse, l'HAS recommande de supplémenter systématiquement en vitamine D tous les nourrissons au sein à la dose de 1 000 UI/j.

2.2.6.1.4. Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)

La recommandation du GRIO n'apparaît qu'anecdotique car uniquement citée et non détaillée. Le GRIO propose de doser la vitamine D pour envisager une supplémentation chez « les femmes enceintes devant accoucher à l'hiver ou au printemps » au même titre que pour les sujets atteints de pathologie chronique sévère favorisant une insuffisance ou carence en vitamine D.

En conclusion :

Les différentes recommandations décrites précédemment, sont assez proches les unes des autres, mais révèlent sur plusieurs points des différences pouvant être ambiguës pour les praticiens. En effet, même s'ils recommandent tous une dose unique similaire, ils ne semblent pas en accord sur la cible de patientes à supplémenter (toutes les femmes pour le CNGOF, uniquement les femmes à risque pour l'HAS et le PNNS). Ils ne décrivent pas non plus tous les mêmes facteurs de risque avec notamment une difficulté particulière concernant la période d'accouchement la plus à risque (janvier à avril pour le CNGOF, mars à juin pour le PNNS). En France, depuis 1995, la prescription d'une ampoule d'Uvédose® (100 000 UI) est recommandée à 28 SA.

2.2.6.2. Supplémentation en D2 ou en D3 ? [45], [59], [65]

Les vitamines D2 et D3 ne sont pas équivalentes. En effet, afin d'atteindre une même concentration sérique de 25(OH)D, il faut tripler la dose de D2 par rapport à son homologue D3. La demi-vie de la 25(OH)D3 est nettement plus longue que celle de la 25(OH)D2 permettant ainsi de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant plus longtemps. Ceci a été établi lors d'une supplémentation en doses « espacées ». En cas de prise journalière, les deux formes semblent équivalentes. L'explication proposée concerne la DBP (transportant les métabolites de la vitamine D) qui a une affinité plus forte pour la 25(OH)D3 que pour la 25(OH)D2 et permet ainsi de maintenir plus longtemps la concentration circulante de 25(OH)D.

Ainsi, les experts recommandent majoritairement une supplémentation utilisant la D3 plutôt que la D2. En France, la vitamine D2 comme la vitamine D3 existent sous différentes formes de médicaments et de compléments alimentaires.

La fréquence d'administration idéale est celle combinant la meilleure observance à la meilleure efficacité. Bien que la prise quotidienne paraisse instinctivement plus physiologique que la prise ponctuelle, la majorité des auteurs montre une efficacité comparable de ces deux modes d'administration. Cette similitude est vérifiée à condition que la supplémentation par doses ponctuelles ne soit pas trop espacée dans le temps (idéalement de façon mensuelle), sous peine d'une trop grande fluctuation de la concentration de 25(OH)D.

2.2.6.3. Respect des doses [66], [67], [68]

La limite supérieure acceptable aujourd'hui pour définir un statut vitaminique D satisfaisant se situe entre 60 et 80 ng/mL. Même si aucune relation de causalité ne peut être déduite des études observationnelles, le principe de précaution incite à faire en sorte de ne pas dépasser ces niveaux de 25(OH)D.

Cependant, le seuil maximal de vitamine D souhaitable est variable en fonction des publications. Il est de 100 ng/mL (250 nmol/L) pour l'Endocrine Society, tandis que l'IOM appelle à la vigilance pour une 25(OH)D supérieure à 50 ng/mL (125 nmol/L).

Toxicité [56], [69], [70]

La vitamine *D* peut être toxique à hautes doses, la concentration minimale en 25(OH)D associée à une possible intoxication à la vitamine D est de 150ng/mL. Cette toxicité est le plus souvent décrite pour des taux supérieurs à 250 ng/mL que les doses proposées en règle générale n'induisent jamais. L'intoxication à la vitamine D (hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase) est rare et peut être provoquée lors d'une supplémentation quotidienne à des doses trop importantes.

L'hypercalcémie induite est susceptible de déboucher, en l'absence prolongée de traitement, sur une perte osseuse, des calculs rénaux et une calcification des organes tels que le cœur et les reins. Les symptômes légers d'intoxication sont la nausée, la faiblesse, la constipation et l'irritabilité. Lors d'intoxications sévères, l'hypercalcémie peut conduire à une insuffisance rénale irréversible et à une insuffisance cardiaque pouvant entraîner le coma et la mort. Des altérations fœtales sont également possibles à titre d'anomalies du squelette, de néphrocalcinose ou néphrolithiase et d'hypercalcémie néonatale.

Les surdosages dus à aux apports alimentaires sont rares et sont toujours liés à la consommation d'aliments enrichis par erreur à des doses trop élevées. Il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition trop importante au soleil, en effet l'excès de vitamine étant transformé en métabolite inactif.

2.2.6.4. Vitamine D et interactions médicamenteuses [70]

Les antibuculeux :

- La rifampicine en inducteur enzymatique va accélérer l'hydroxylation hépatique de la vitamine D ;
- L'isoniazide va interférer indirectement en perturbant le métabolisme phosphocalcique.

Les anticonvulsivants vont provoquer à long terme une induction des enzymes hépatiques du métabolisme.

Les agents chélateurs diminuent l'absorption des vitamines liposolubles.

Une administration concomitante :

- La vitamine D administrée en même temps que des *anti-acides* contenant du magnésium, provoque une augmentation de l'absorption de ce dernier ;
- Chez une patiente traitée par des *digitaliques*, l'administration associée à de la vitamine D peut provoquer une hypercalcémie à l'origine d'arythmies.

2.3. La vitamine B9

La vitamine B9 possède plusieurs appellations comme **folate**, **folacine** ou également à tort **acide folique**, celui-ci désignant uniquement une forme synthétique. Il s'agit d'une vitamine hydrosoluble qui ne peut être synthétisée par l'organisme contrairement à la vitamine D et doit donc être apportée par l'alimentation ou par une supplémentation. Son rôle dans la synthèse et le métabolisme des protéines est étroitement lié à celui de la vitamine B12. Cette vitamine est le précurseur d'une **coenzyme** importante, le **tétrahydrofolate** (THF) impliqué dans les réactions précédentes.

Les folates sont les formes de la vitamine B9 présentes naturellement dans les aliments. L'acide folique est quant à lui utilisé lors des suppléments thérapeutiques.

2.3.1. Historique et origine [72], [73]

Dans les années 1930, le docteur anglais Lucy Wills découvre que l'anémie macrocytaire chez les femmes enceintes réagit à certaines préparations à base de levure. Cette substance aux propriétés thérapeutiques fut d'abord appelée facteur de Wills.

En 1941, une substance nommée folate, est isolée à partir des feuilles d'épinards et possède le même effet que le facteur de Wills.

En 1945, l'acide folique est synthétisé.

En 1964, le rôle particulier des folates dans la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) est découvert par Hibbard.

En 1976, Smithells montre une baisse des folates érythrocytaires au 1^{er} trimestre de grossesse chez les mères d'enfants souffrant d'AFTN.

De 1981 à 1996, plusieurs études ont démontré l'efficacité préventive d'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique pour la prévention des AFTN. Ces études ont été menées en premier lieu chez les femmes à risque (ayant déjà eu 1 enfant atteint), puis chez toutes les femmes en âge de procréer.

En 1998, l'enrichissement obligatoire de la farine de blé en acide folique aux États-Unis d'Amérique est introduit en réponse à une non observance de la supplémentation précédemment conseillée.

2.3.2. Structure chimique [69], [74]

Le terme de « folates » ou de « vitamine B9 » désigne un ensemble de plusieurs formes vitaminiques. Cet ensemble de molécules partage la même structure de base, celle de l'acide folique. Encore appelé acide ptéroylglutamique, il est formé de la condensation de trois molécules : un noyau ptéridine, une molécule d'acide para-aminobenzoïque et une molécule d'acide glutamique (figure 9).

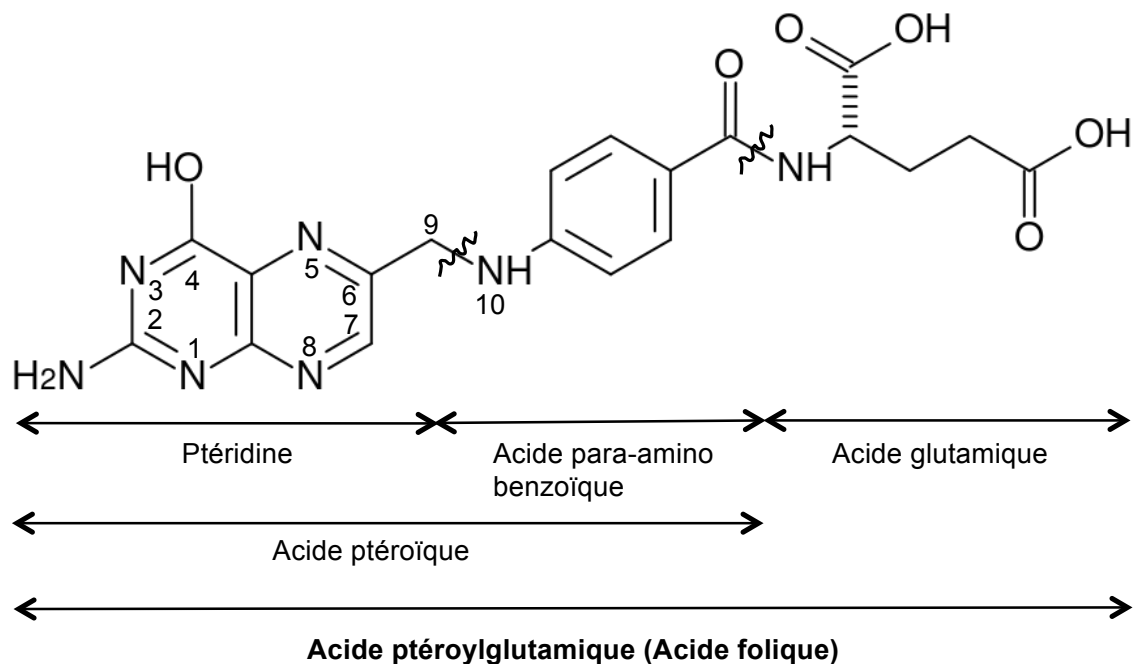


Figure 9 : Structure chimique de l'acide folique [74]

Les folates se différencient par leur degré d'oxydation, la nature du groupement carboné (méthyle ou formyle) greffé sur l'azote en position 5 ou 10 et par la longueur de la chaîne glutamate, variable en nombre de résidus. L'association de plusieurs molécules d'acide glutamique forme ainsi les dérivés polyglutamates.

Concernant les propriétés physico-chimiques, la vitamine B9 est sensible à l'air, à la lumière et à la chaleur, surtout en milieu aqueux, l'ébullition en détruit donc une grande partie. Il faut prendre en compte que les folates soient labiles, en effet cette propriété peut impacter sur le stockage et la cuisson des aliments dont 50 à 90 % du contenu vitaminique peut disparaître.

2.3.3. Métabolisme et rôle physiologique des folates [69], [75], [76]

2.3.3.1. Source de vitamine B9

Apport exogène uniquement :

L'apport se fait obligatoirement par l'alimentation sous forme de polyglutamates (dérivés naturels des folates) que l'on retrouve essentiellement dans les légumes verts à feuilles (épinards, cresson). La levure de bière, le germe de blé, le foie de veau, les fruits à coques (châtaigne, noix) ainsi que les légumineuses constituent également des sources importantes en vitamine B9. Des sources à moindre teneur comme le pain, les céréales, les pommes de terre, et les différents produits de notre alimentation quotidienne représentent cependant le principal apport en folates.

Enrichissement des aliments : [48], [79]

En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) rend obligatoire aux États-Unis l'enrichissement de la farine de blé en acide folique. Cette stratégie a été ensuite adoptée par le Canada et une vingtaine de pays d'Amérique latine. L'enrichissement de ces aliments est limité à 0,14 mg/100 g de céréales permettant ainsi d'éviter le masquage d'une carence en vitamine B12. Depuis 2000, de nombreuses publications nord-américaines ont montré l'efficacité de l'enrichissement des farines en acide folique, accompagnée d'une baisse significative de la prévalence du défaut de fermeture du tube neural et d'une baisse des taux plasmatiques d'homocystéine. Même si le seul enrichissement des aliments ne suffit pas lui seul à réduire ces anomalies, ces résultats prouvent une amélioration du statut en folates dans la population au cours de la période suivant la mise en place de cette législation. Une amélioration similaire du statut en folates a été observée au Canada après le début de l'enrichissement de la farine de blé en ce micronutriment.

2.3.3.2. Le métabolisme

Absorption et transport :

L'absorption digestive se fait au niveau du jéjunum proximal. Les folates polyglutamates subissent au préalable une déconjugaison en monoglutamates. Une fois absorbés dans la cellule intestinale et avant d'être libérés dans la veine porte, les folates monoglutamates sont réduits grâce à la dihydrofolate réductase en THF, et subissent une méthylation en 5-méthyltétrahydrofolate ($5\text{CH}_3\text{THF}$, **5-méthylTHF**) ou une formylation. Le 5-méthyl-THF représente la forme prépondérante circulant dans le sang, elle peut être libre ou liée à des protéines plasmatiques. Les folates sont alors amenés au foie, puis redistribués aux tissus périphériques sous la forme de 5-MTHF monoglutamates ou encore recyclés en suivant le cycle entéro-hépatique.

Le foie constitue l'organe de réserve essentiel des folates, il en renferme la moitié. On en retrouve également de façon importante dans les érythrocytes.

Existence d'un cycle entéro-hépatique :

À la manière de la vitamine B12, il existerait un cycle entéro-hépatique des folates. Une grande partie du 5-méthylTHF capté par le foie est excrétée dans l'intestin grêle et est réabsorbée. Ce cycle permet alors la redistribution des folates aux tissus. Le foie serait le lieu de stockage des folates oxydés non méthylés, celui-ci les méthylerait avant de les rendre disponible pour les tissus. Le foie assure l'homéostasie du pool des folates.

Au niveau cellulaire :

Dès leur entrée dans la cellule utilisatrice, ces monoglutamates 5-méthylTHF sont déméthylés par une enzyme, la méthionine synthétase (MS) en présence de vitamine B12 ou cobalamine puis transformés en polyglutamates **THF** par la polyglutamyl synthétase (FPGS). Ces THF formés correspondent aux formes biologiquement actives et représentent la plaque tournante de l'interconversion intracellulaire des dérivés foliques (figure 10).

Les autres monoglutamates à savoir l'acide folique, sont quant à eux transformés en dihydrofolate (DHF) puis converti en THF grâce à la dihydrofolate réductase. Le THF, produit par la MS ou issu de la réduction de l'acide folique, agit comme transporteur d'unités monocarbonées pour de multiples réactions. La source principale de groupements carbonés est la sérine qui réagit avec le THF pour former le 5,10-méthylène-THF.

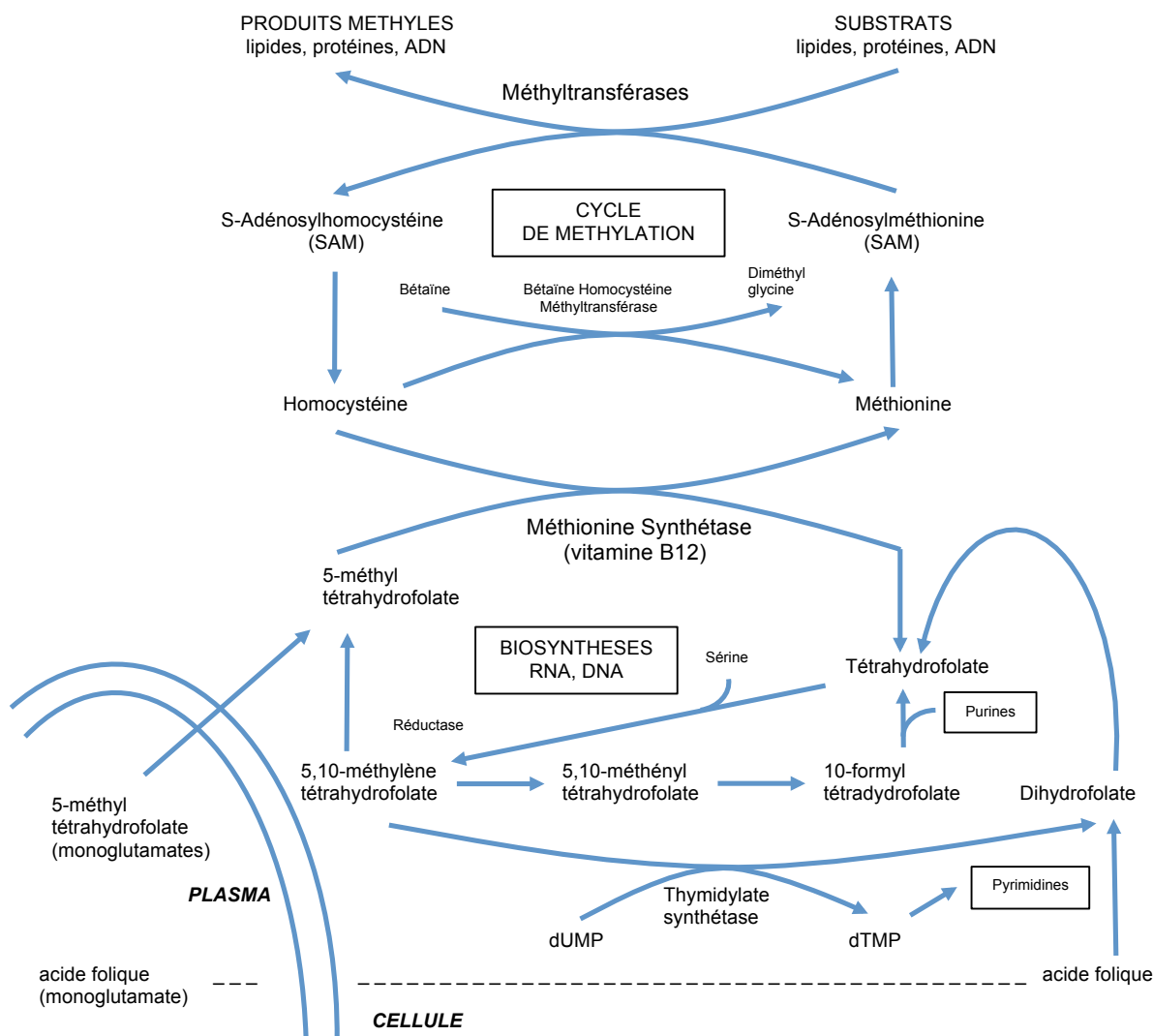


Figure 10 : Métabolisme cellulaire des folates et de la vitamine B12 [77]

L'acide folique est utilisé dans le domaine médical ou l'industrie agroalimentaire comme précurseur des coenzymes foliques car il est déjà sous forme de monoglutamates. Ce sont souvent les formes les plus stables biochimiquement comme par exemple dans la spécialité pharmaceutique Spéciafoldine®.

2.3.3.3. Le rôle physiologique des folates [78]

Les folates sont nécessaires à de nombreuses réactions biologiques grâce à leur rôle de transporteur d'unités monocarbonés et leur métabolisme assure ainsi une homéostasie des folates au sein de chaque tissu. Les folates jouent également un rôle fondamental dans la prévention de l'accumulation intracellulaire d'homocystéine potentiellement toxique pour la cellule.

L'enzyme clé du métabolisme des folates, dépendante de la vitamine B12 est la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) ou MS qui va orienter le type de réaction. Cette orientation se fait en fonction de l'apport alimentaire quotidien en folates. Les folates interviennent dans des processus biochimiques essentiels :

– **La conversion de l'homocystéine en méthionine : réaction dépendante de la vitamine B12**

Cette réaction nécessite la présence de 5-méthyl-THF provenant de la réduction du 5,10-méthylèneTHF par la MTHFR. Le 5-méthyl-THF sert ici de substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine grâce à la méthionine synthétase ayant la vitamine B12 comme cofacteur. La méthionine est un acide aminé soufré essentiel présent dans les œufs, la caséine, le lait et la viande. Cette méthionine permet la biosynthèse de S-adénosyl-méthionine (SAM), principal donneur de radicaux méthyle chez l'homme. Une augmentation de l'homocystéinémie est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire et des thromboses artérielles et veineuses.

Une voie de reméthylation indépendante des folates et de la vitamine B12 utilise la conversion de la bétaine ou triméthylglycine en diméthylglycine sous l'action de la bétaine homocystéine méthyltransférase. Cette autre voie permet le maintien, en cas de carence en folates, de la concentration tissulaire en méthionine à un taux suffisant pour permettre la synthèse de la SAM. La S-adénosyl-homocystéine (SAH) formée lors des réactions de méthylation est ensuite transformée en homocystéine par hydrolyse et devient alors disponible pour un nouveau cycle de transfert de méthyle.

Cette première action permet également la conversion du 5-méthylTHF en THF, favorisant ainsi les autres actions des folates. Il s'agit d'une réaction essentielle car en cas de carence en cobalamine, le métabolisme ne pourrait plus se dérouler correctement, entraînant une diminution des folates intracellulaires et de ce fait un blocage de la synthèse d'ADN.

– **La synthèse du thymidylate**

Le 5,10-méthylèneTHF intervient directement, comme coenzyme de la thymidylate synthétase dans la méthylation du désoxyuridylate monophosphate (dUMP) en désoxythymidine monophosphate (dTMP), incorporé dans l'ADN. Il participe donc à la synthèse des pyrimidines (ADN). Un défaut de synthèse de thymidylate est responsable des anomalies hématologiques fréquemment observées lors d'une carence en folates.

– **La synthèse des bases puriques (ADN et ARN)**

Le 5,10-méthylèneTHF va subir une réduction en 5,10-méthénylTHF puis en 10-formylTHF, donneur de carbone qui va participer à la synthèse des purines (ADN et ARN) sous l'action d'un complexe enzymatique.

Dans les deux derniers cas de synthèses d'acides nucléiques, le 5,10-méthylèneTHF constitue le donneur de monocarbone nécessaire à ces synthèses. Le THF est recyclé pour reformer du 5,10- méthylèneTHF par transfert d'un élément monocarboné provenant de la transformation de la sérine en glycine.

2.3.4. Le statut vitaminique B9 [32]

Les besoins en folates augmentent de 3 à 5 fois au cours de la grossesse en raison d'un transfert de la vitamine au fœtus. Les taux circulants sont significativement plus élevés chez le nouveau-né que chez la mère. Par la suite, ces taux diminuent et, au 6^e mois de vie extra-utérine, ils sont identiques à ceux que l'on peut observer chez l'adulte.

2.3.4.1. Les valeurs de références [80]

La période de gestation est associée à une nette accélération de la multiplication cellulaire du fait de l'augmentation de la taille de l'utérus et du volume du sang, du développement du placenta et de la croissance du fœtus. La quantité de folates nécessaire pour chacune des adaptations est différente selon la période de la grossesse. La teneur sanguine en folates du fœtus semble être maintenue aux dépens des réserves maternelles. L'augmentation de l'excrétion urinaire des folates pourrait être la cause de la chute de la folatémie observée avant que la croissance de l'utérus, du placenta ou du fœtus ait augmenté le besoin en folates. Cette baisse des taux sanguins est également due à l'hémodilution liée à la grossesse.

Le maintien d'un statut satisfaisant en folates chez les femmes en âge de procréer est primordial. En effet, nombres de grossesses ne sont pas planifiées et la plupart des femmes ignorent qu'elles sont enceintes pendant les premières semaines de développement du fœtus, période à laquelle la fermeture du tube neural s'effectue.

Les premières valeurs seuils pour évaluer le statut en folates datent de 1968. Les valeurs indicatrices de carences étaient basées sur les concentrations susceptibles d'entraîner l'apparition d'anémies macrocytaires. En 2005, les valeurs seuils ont été révisées, en se basant cette fois-ci sur les concentrations d'homocystéine (tableau IX).

Ces valeurs s'appliquent à tous les groupes d'âges, bien qu'il ait été admis par la suite qu'elles ne convenaient pas pour l'évaluation du statut en folates chez les femmes enceintes, les concentrations en folates diminuant généralement durant la grossesse.

Les ANC des femmes enceintes ont évolué de manière importante au cours des années. Ils s'élevaient à 500 µg/j en 1981 puis à 800 µg/j en 1992 et enfin à 400 µg/j depuis 2001.

Tableau IX : Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans tous les groupes d'âges [80]

	Taux sériques / plasmatiques en folates	Taux érythrocytaires en folates
	ng/mL (nmol/L)	ng/mL (nmol/L)
Carence possible en folates	3-5,9 (6,8-13,4)	
Carence en folates	<3 (<6,8)	<100 (<226,5)
Valeurs révisées (2005)	<4 (<10)	<151 (<340)
Intervalle normal	6-20 (13,5-45,3)	
Taux élevés	<20 (<45,3)	

1 ng/mL = 2,265 nmol/L

2.3.4.2. Le dosage

Les dosages de la vitamine B12 et des folates sont en général demandés pour rechercher la cause d'une anémie macrocytaire mais également chez la femme enceinte pour prévenir d'une carence. Le dosage en folates en cours de grossesse est peu courant et devrait plutôt avoir lieu en période périconceptionnelle afin d'éviter les conséquences parfois très graves de leur carence.

Les folates sont également incorporés dans les érythrocytes mais n'ont pas de rôle métabolique connu. Ils constituent le réservoir en folates de notre organisme. Le taux de ces folates érythrocytaires est le moyen le plus fiable pour mesurer le statut en folates en pratique quotidienne puisque son taux n'est pas affecté par l'apport alimentaire, contrairement aux taux plasmatiques. Ce taux érythrocytaire constitue le meilleur indicateur du statut à long terme.

Les folates sériques sont quant à eux un bon indicateur des apports récents de folates alimentaires, leur mesure constitue la méthode la plus utilisée pour évaluer le statut vitaminique.

La concentration élevée d'homocystéine dans le plasma est un bon facteur prédictif de l'insuffisance en folates. Mais les carences en d'autres vitamines (par exemple les vitamines B2, B6 et B12) font également augmenter les taux d'homocystéine. [32]

2.3.4.3. L'hypovitaminose B9

La carence en folates est rarement isolée et s'installe dans un tableau de carences multiples. Ce problème est majeur chez les femmes enceintes des pays en voie de développement. Les conditions socio-économiques défavorables, l'alimentation insuffisante, la multiparité, les grossesses rapprochées et l'allaitement prolongé sont des facteurs favorisant. Cette carence est principalement répandue lors de régime alimentaire à base de céréales raffinées (pauvres en folates) lors desquels la consommation de légumes frais, non cuits est souvent réduite. Le degré de carence dépend à l'évidence de l'importance des réserves en début de grossesse.

2.3.4.3.1. Prévalence [81]

Près de trois quarts des femmes en âge de procréer ont des apports alimentaires en folates très inférieurs aux ANC. Pour 7 % d'entre elles, le risque de déficit en folates est avéré, le taux de folates plasmatiques est inférieur à 3 ng/mL.

La prévalence mondiale de la carence en folates n'est pas connue avec certitude car les données sont manquantes à ce sujet. En Inde, des enquêtes alimentaires réalisées ont montré qu'une alimentation composée essentiellement de céréales n'apportait qu'environ 75 µg de folates par jour alors que les ANC préconisent 400 µg par jour. Aux États-Unis ainsi qu'au Chili, avant l'enrichissement obligatoire de la farine, on estimait à 15 % la proportion de femmes adultes présentant des taux faibles en folates, ce qui a nettement été réduit après. En revanche, les faibles taux plasmatiques sont rares dans des pays comme le Guatemala, le Mexique et la Thaïlande. En effet, le régime alimentaire contient en général une plus grande proportion de fruits et légumes. Il se peut que les populations de certains pays en développement consomment davantage de folates que celles des pays industrialisés. De même, en Allemagne, une étude a montré que les femmes enceintes végétariennes consommant du lait et des œufs et celles consommant peu de viande avaient des taux plus élevés de folates érythrocytaires que les non-végétariennes. [31]

2.3.4.3.2. Facteurs de risques

Les facteurs de risque de l'AFTN sont divers au même titre que les facteurs de risque de la carence en folates :

- Diabète maternel de type 1 traité à l'insuline ;
- Femme fumeuse, alcoolique, épileptique ou ayant reçue une contraception orale ;
- Femme ayant déjà mis au monde un enfant atteint d'une AFTN ;
- Antécédents familiaux d'AFTN ;
- Obésité maternelle ;
- Traitements antagonistes de l'acide folique (méthotrexate).

2.3.4.3.3. Conséquences cliniques chez la mère [82], [83], [84]

Les folates sont essentiels au développement normal du fœtus. Cette vitamine joue un rôle central dans la synthèse et la méthylation des nucléotides intervenant dans la multiplication cellulaire et la croissance des tissus. Des apports insuffisants en folates sont associés à la survenue de signes cliniques aux gravités variables aussi bien chez la mère que chez le fœtus et même le nouveau-né. [48]

Anémie macrocytaire mégaloblastique

L'anémie macrocytaire mégaloblastique secondaire à une carence en folates est considérée comme complication habituelle lors de la grossesse. Les effets les plus nets seront constatés sur l'érythropoïèse. Cette anémie est arégénérative et son incidence varie de 3 à 5 % dans les pays industrialisés et peut aller jusqu'à 50 % dans les pays en voie de développement. Son apparition se fait vers la fin de la grossesse et dépend du statut en folates et de la taille des réserves de la mère.

Les signes cliniques s'accompagnent d'une neuropathie périphérique avec ou sans signes médullaires ainsi que des troubles intellectuels et psychiatriques. Certains signes cutanéomuqueux peuvent également être présents comme une glossite, des ulcérations ou un ictère.

Blocage de l'hématopoïèse avec pancytopénie

Cette conséquence clinique de la carence en folates ne se produit que dans de très rares cas de grossesse compliquée d'infection.

Avortements spontanés

La carence en folates un peu tardive peut entraîner ce type de complications lors de la grossesse. L'OMS parle dans sa définition de fausse couche spontanée (FCS) ou d'avortement spontané, pour toute expulsion spontanée de l'embryon ou du fœtus avant qu'il soit viable, c'est-à-dire avant la fin de la 22^e SA et/ou un poids fœtal inférieur à 500 g. Des facteurs nutritionnels et environnementaux, tels que le statut vitaminique doivent être pris en compte dans la survenue des fausses couches spontanées répétées (FCSR). Ces FCSR sont définies par trois arrêts de grossesse successifs consécutifs, ou non. [85]

2.3.4.3.4. Conséquences cliniques chez le nourrisson

Prématurité

Une carence un peu tardive est également associée à une augmentation de l'incidence des accouchements prématurés, des RCIU et des petits poids de naissance. [86]

Malformations congénitales du système nerveux fœtal : Fermeture tube neural

En France, les AFTN touchent environ une naissance et interruption médicale de grossesse sur 1 000, et surviennent dans 95 % des cas en l'absence d'antécédent. A l'échelle mondiale, on estime à au moins 300 000 par an le nombre de nouveau-nés atteints de ces malformations. Les AFTN désignent tout un ensemble de malformations congénitales résultant d'un défaut de fermeture du tube neural qui survient entre la 3^e et la 4^e semaine du développement embryonnaire. Cette période correspond à la phase de neurulation de l'embryogénèse.

Cet accident est susceptible d'intervenir à tous les niveaux de la plaque neurale, de l'extrémité céphalique à l'extrémité caudale et sur une étendue variable. Le tube se situe dans la région postérieure, entre le bas du dos et le crâne.

L'anencéphalie et la spina bifida sont les anomalies du tube neural les plus courantes :

- **Anencéphalie** : la partie supérieure du tube neural (au niveau du cerveau) ne se ferme pas. Le cuir chevelu, la voûte crânienne, les méninges, les deux hémisphères cérébraux et le cervelet sont absents de façon partielle ou totale. Le tissu cérébral restant n'est recouvert que d'une fine membrane. L'anencéphalie est incompatible avec la vie ;

- **Spina bifida** : au sens littéral du terme, cela signifie « épine bifide » et désigne une absence de fusion des arcs vertébraux postérieurs, au niveau de la région lombo-sacrée. On en distingue plusieurs formes aux gravités variables, de la spina bifida occulta au myéломéningocèle, lorsqu'il y a protrusion de moelle épinière avec les méninges formant une hernie visible sur le dos. Le pronostic post-natal ainsi que l'étendue des déficiences permanentes dépendent de la localisation et de l'étendue de l'anomalie. Le handicap sera tant sur le plan médical (des séquelles neurologiques, troubles moteurs, paralysie, déformation des membres) que psychosocial (difficultés d'apprentissage). Après la naissance, des nouveau-nés atteints de spina bifida sont opérés pour prévenir une aggravation des dégâts du système nerveux. Sans soins adaptés, le taux de mortalité périnatale est de 90 à 100 %.

La cause de ces malformations est multifactorielle mais cependant des études récentes montrent la corrélation entre des taux faibles en acide folique et leur survenue. Un des facteurs responsables pourrait être une perturbation de l'activité de la méthionine synthétase. Cette enzyme nécessite un groupe méthyle, transmis par l'acide folique pour la conversion d'homocystéine en méthionine. Une diminution de son activité liée à un défaut enzymatique ou à une carence en vitamine B9, amène à une augmentation du taux d'homocystéine. Ceci aurait pour conséquence la non-fermeture du tube neural. La concentration érythrocytaire de folates des mères d'enfants atteints d'AFTN est en moyenne très inférieure (294 µg/L) à celle des témoins (399 µg/L). [64]

2.3.5. La supplémentation en vitamine B9 lors de la grossesse

La supplémentation en acide folique a démontré son effet favorable chez certaines femmes présentant une anomalie génétique du métabolisme des folates qui se traduit par un défaut d'utilisation de ceux-ci. Mais l'effet principal de cette supplémentation reste incontestablement la prévention des malformations congénitales, principalement les anomalies de fermeture du tube neural.

En 2010, 53,5 % des femmes ayant accouché n'ont pas reçu d'acide folique. Pour les 40,3 % de celles qui ont reçu une supplémentation, dans 64 % des situations, la supplémentation a été trop tardive par rapport aux recommandations. 6,2 % des femmes ne savent pas si elles ont reçu de l'acide folique.

Seulement 34,2 % des femmes ont reçu une supplémentation en période anténatale. [81]

2.3.5.1. Recommandations

Des politiques de supplémentation ont été introduites en Europe dès 1992 en commençant par le Royaume-Uni, puis la République d'Irlande et les Pays-Bas en 1993. En France, des recommandations dans la prévention des AFTN ont été émises par les sociétés la Société française de pédiatrie en 1995 puis par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français en 1997 et officiellement en 2000 par la Direction Générale de la Santé (DGS). [84]

2.3.5.1.1. Société française de pédiatrie [88]

Le comité de nutrition recommande une supplémentation en acide folique de 200 µg/j au cours de la grossesse et pendant l'allaitement. Il insiste fortement sur la nécessité d'encourager les femmes en âge de procréer à consommer régulièrement des légumes verts et de fruits frais afin d'accroître leurs réserves en folates. De plus, le comité est favorable à l'enrichissement de certains aliments en acide folique à des doses permettant de couvrir l'augmentation des besoins liés à la grossesse et à l'allaitement.

Pour toutes les femmes ayant donné naissance à un enfant souffrant d'un défaut de fermeture du tube neural, il convient de les informer du risque élevé de récurrence et de leur proposer une supplémentation à la dose de 4 mg/j d'acide folique à débiter si possible un mois avant la conception, et à poursuivre pendant les trois premiers mois de la grossesse.

2.3.5.1.2. CNGOF [62]

Le CNGOF émet des recommandations selon les critères suivants :

- En période périconceptionnelle, il est vivement conseillé d'augmenter les apports en folates par une alimentation plus riche en légumes verts et, à défaut, d'effectuer une supplémentation de 100 à 200 µg par jour pendant cette période ;
- En période périconceptionnelle, en cas d'antécédents d'anomalie de fermeture du tube neural, une supplémentation en folates de 4 à 5 mg/j est préconisée un mois avant le début de grossesse jusqu'à deux mois de grossesse ;
- En cas d'anémie par carence en folates, une supplémentation comportant 1 mg de folates par jour jusqu'à la correction de l'anémie est prescrite. La numération globulaire est réalisée au 3^e mois de grossesse.

2.3.5.1.3. Direction générale de la santé [82], [89]

En France, selon les directives de la DGS, publiées en août 2000, il est officiellement recommandé de proposer à toutes les femmes désirant concevoir une supplémentation médicamenteuse périconceptionnelle. La prévention préconisée est la suivante :

- Insister auprès de femmes en âge de procréer sur la nécessité de consommer des aliments riches en folates : légumes verts, légumes secs, agrumes ;
- Réaliser, pour les femmes à risque élevé (antécédent de grossesse avec AFTN, femmes traitées par certains antiépileptiques), une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/j dès qu'elles envisagent une grossesse, en débutant 4 semaines avant la conception et en poursuivant 8 semaines après celle-ci ;
- Réaliser, pour toutes les femmes sans antécédent particulier et qui souhaitent concevoir, une supplémentation systématique à la dose moindre de 0,4 mg/j, en débutant 4 semaines avant la conception et en poursuivant 8 semaines après celle-ci.

2.3.5.1.4. HAS [22], [87]

L'HAS préconise l'acide folique comme complément à conseiller systématiquement lors d'une grossesse.

Les femmes enceintes et celles ayant un projet de grossesse doivent être informées que l'acide folique en complément nutritionnel réduit le risque de malformation du tube neural (anencéphalie, spina bifida). La dose recommandée est de 400 µg/j pendant 28 jours avant la conception et jusqu'à 12 semaines de gestation. Cependant, la supplémentation systématique en folates pendant la suite de la grossesse n'a pas démontré son intérêt.

2.3.5.1.5. PNNS [63], [64]

Les objectifs nutritionnels de santé publique sont fixés par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Ces objectifs nutritionnels structurent les orientations stratégiques et servent de base pour définir les actions prévues pour le PNNS. Ces objectifs sont regroupés selon 4 axes dont l'un concerne la vitamine B9, avec comme intitulé « Améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels, notamment chez les populations à risque et plus particulièrement améliorer le statut en folates des femmes en âge de procréer ».

Les besoins en folates peuvent être normalement couverts par une alimentation variée, proche des repères du PNNS. Mais au vu du non respect possible de cette alimentation, prescrire de l'acide folique sous forme médicamenteuse doit être systématique dès l'arrêt de la contraception pour toute grossesse envisagée.

Trois grandes catégories de femmes nécessitant une intervention particulière se distinguent :

- Les femmes en âge de procréer, pour qui il est nécessaire de consommer des aliments riches en folates ;
- Les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir, pour qui une supplémentation systématique est préconisée, à une dose de 0,4 mg/j, pendant les 3 mois entourant la conception ;
- Les femmes à risque élevé (grossesse antérieure présentant ce type d'anomalie, prise d'un traitement antiépileptique), pour qui une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/j, doit être prescrite dès le désir de grossesse. Ces cas font l'objet d'une surveillance particulière.

En conclusion, en France la prévention des AFTN peut être résumée selon l'algorithme suivant :

Pour toutes les femmes en âge de procréer : favoriser les aliments riches en folates

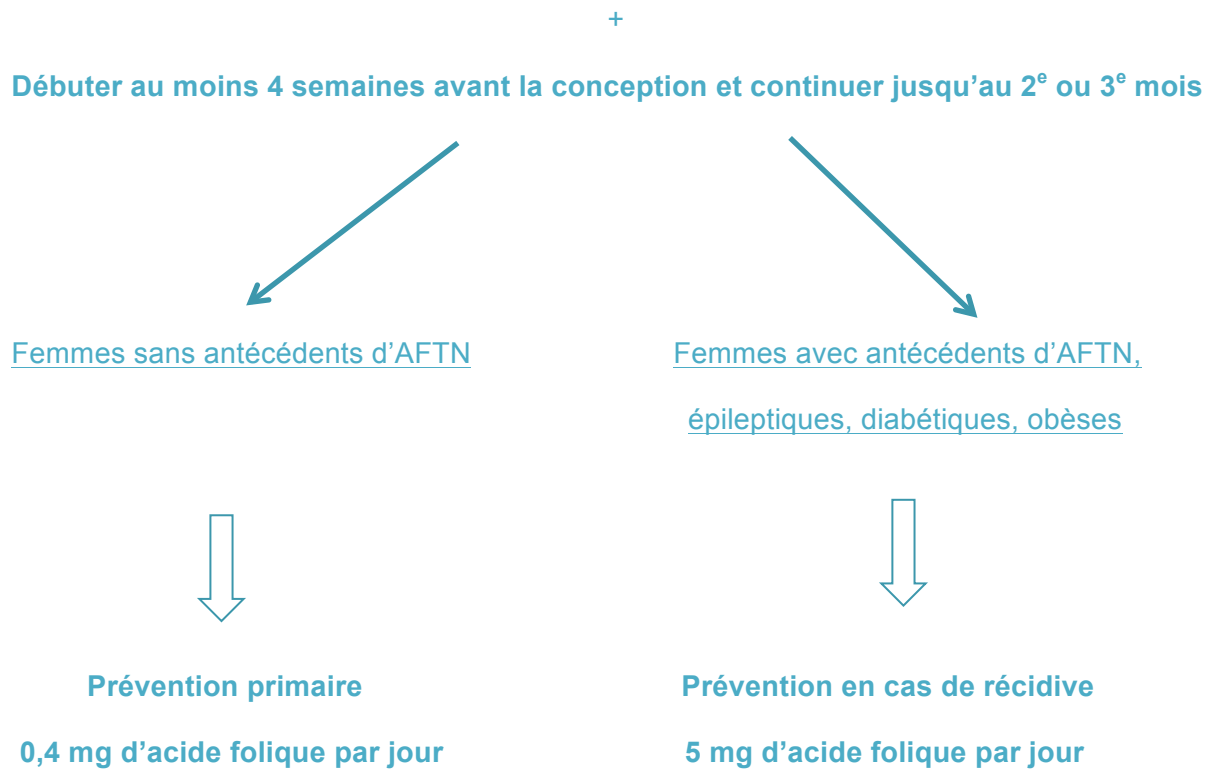


Figure 11 : Arbre décisionnel concernant la supplémentation en acide folique [90]

Dans les cas de prévention primaire et de prévention en cas de récurrence, il est recommandé de poursuivre la supplémentation pendant 8 semaines après le début de la grossesse (figure 11). La prise de folates n'a d'effet protecteur sur les AFTN qu'avant la 4^e semaine de grossesse.

Autres cas : les femmes épileptiques

Selon le CRAT, la supplémentation périconceptionnelle en acide folique serait inefficace, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5 mg/j), chez les femmes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non), y compris par ceux qui sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural (carbamazépine et acide valproïque).

Cette conclusion ne remet pas en question l'intérêt de la supplémentation périconceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale, ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural. [86], [90]

2.3.5.2. Respect des doses [69]

Dans la littérature scientifique, aucun effet secondaire lors de la consommation en grande quantité de folates apportés par l'alimentation n'a été décrit. Comme l'acide folique est largement prescrit pendant la grossesse, il est indispensable de s'assurer que celui-ci n'a pas de conséquences sur le développement du fœtus. La plupart des observations effectuées concluent sur le fait que l'administration d'acide folique en période de grossesse serait sans danger. La raison est qu'un apport excessif d'acide folique est suivi d'une augmentation de son élimination urinaire.

Cependant, la prise de plus de 1 000 µg d'acide folique par jour doit se faire sous surveillance médicale. En effet, une prise excessive en acide folique chez un individu carencé en vitamine B12 peut masquer cette carence et en aggraver les symptômes, notamment les atteintes neurologiques, qui sont irréversibles.

2.3.5.3. Interactions médicamenteuses [70]

Les anticonvulsivants

Ces molécules comme la carbamazépine et l'acide valproïque sont des inducteurs enzymatiques hépatiques qui vont conduire à une malabsorption intestinale de l'acide folique. Par ailleurs, en diminuant le taux sérique de ces médicaments par augmentation du métabolisme hépatique, l'acide folique modifie l'effet anticonvulsivant et peut provoquer des convulsions.

Les antituberculeux

Ces molécules diminuent le taux sériques des folates.

Les antifoliques

Ils inhibent la synthèse d'acide folique, soit en modifiant le métabolisme des folates soit en jouent le rôle d'inhibiteurs compétitifs des folates. C'est notamment le cas pour :

- Les anticancéreux comme le méthotrexate ;
- Les antiprotozoaires ou antimalariens comme la pyriméthamine ;
- Les antibactériens comme le triméthoprim et le sulfaméthoxazole ;
- Les anti-inflammatoires comme la sulfasalazine.

Les œstroprogestatifs anticonceptionnels

Ils diminuent le taux sérique et globulaire des folates en début de cycle. L'ampleur de ce phénomène est proportionnelle à leur temps d'utilisation. Le mécanisme responsable serait lié au fait que les contraceptifs inhiberaient la déconjugase intestinale responsable d'une hydrolyse des polyglutamates et une altération de leur biodisponibilité. Le retour à une concentration normale s'effectue dans les trois mois suivant l'arrêt des contraceptifs oraux.

Les agents chélateurs

Ils diminuent l'absorption intestinale de l'acide folique.

3. Les vitamines à l'officine

Les produits disponibles à l'officine sont divers et variés en ce qui concerne les suppléments vitaminiques destinés aux femmes enceintes. On trouve des médicaments délivrables uniquement sur prescription médicale et d'autres en vente libre. Des compléments alimentaires composés de plusieurs vitamines et d'oligoéléments sont également disponibles à l'achat. Ce grand choix peut apparaître comme déroutant pour ces futures mères voulant débuter leur grossesse dans les meilleures conditions pour elle et pour leur bébé.

3.1. La vitamine D

3.1.1. Les suppléments vitaminiques D pour la femme enceinte

Le choix a été fait de présenter dans les tableaux suivants uniquement les spécialités médicamenteuses disposant d'une rubrique « grossesse et allaitement » dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ces médicaments possèdent d'autres indications que celle du traitement de la carence en vitamine D chez la femme enceinte (tableau Xa, Xb, XI).

Tableau Xa: Les différentes suppléments en vitamine D3 existant sur le marché pour la femme enceinte [91]

Nom de spécialité et laboratoire	Forme galénique	Posologie	Prix et taux de remboursement
Vitamine D3 (cholécalférol)			
ADRIGYL 10 000 UI/mL Laboratoire Crinex	Solution buvable en gouttes Flacon de 10 mL	3 gouttes par jour au 6 ^e ou 7 ^e mois	1,75 €, 65 %
CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI Laboratoire Pfizer	Comprimé pelliculé Boîte de 60 Boîte de 180	La dose journalière ne doit pas dépasser 600 UI de vitamine D3	6,18 €, 65 % 17,48 €, 65 %
ELEVIT VITAMINE B9 Laboratoire Bayer Healthcare	Comprimé Boîte de 30	1 comprimé par jour, à avaler avec un verre d'eau, soit 500 UI de vitamine D3	NR (non remboursé)
NATECAL VITAMINE D3 600 mg/400 UI Laboratoire Effik	Comprimé orodispersible ou à mâcher Boîte de 60	La dose journalière ne doit pas dépasser 600 UI de vitamine D3	NR
UVEDOSE 100 000 UI Laboratoire Crinex	Solution buvable en ampoule de 2 mL	1 ampoule le 7 ^e mois	1,26 €, 65 %
Vitamine D3 hydroxylée (calcifédiol)			
DEDROGYL 15 mg/100 ml Laboratoire DB Pharma	Solution buvable en gouttes Flacon de 10 mL	2 gouttes par jour soit 10 µg de vitamine D3	7,32 €, 30 %

Tableau Xb : Les différentes suppléments en vitamine D3 existant sur le marché pour la femme enceinte [91]

Nom de spécialité et laboratoire	Forme galénique	Posologie	Prix et taux de remboursement
Vitamine D3 (cholécalférol)			
VITAMINE D3 BON 200 000 UI Laboratoire Bouchara-Recordati	Solution injectable IM en ampoule de 1 mL	½ ampoule le 6 ^e ou le 7 ^e mois	1,39 €, 65 %
ZYMAD 10 000 UI/mL Laboratoire Rottapharm	Solution buvable en gouttes Flacon de 10 mL	3 gouttes par jour au 6 ^e ou 7 ^e mois	2,10 €, 65 %
ZYMAD 80 000 UI/mL Laboratoire Rottapharm	Solution buvable en ampoule de 2 mL	1 ampoule le 7 ^e mois	1,27 €, 65 %

Tableau XI : Les différentes suppléments en vitamine D2 existant sur le marché pour la femme enceinte [91]

Nom de spécialité et laboratoire	Forme galénique	Posologie	Prix et taux de remboursement
Vitamine D2 (ergocalciférol)			
STEROGYL 2 000 000 UI/100 mL Laboratoire DB Pharma	Solution buvable en gouttes Flacon de 20 mL	1 à 2 gouttes par jour pendant le dernier trimestre de la grossesse, lorsque celui-ci débute pendant l'hiver ou en cas de non exposition solaire	1,90 €, 65 %
HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT Laboratoire Pharma Développement	Solution buvable en gouttes Flacon de 20 mL	25 gouttes par jour, correspondant à 1 mL et contenant 500 UI de vitamine D2	NR
UVESTEROL D 5000 UI/mL Laboratoire Crinex	Solution buvable Flacon de 20 mL	1000 UI par jour, soit une dose n°1, pendant le dernier trimestre de la grossesse	1,98 €, 65 %

Observation :

En comparant les notices de ces différents médicaments, une incohérence apparaît concernant les dosages. En effet, pour deux médicaments au même dosage, la section grossesse et allaitement de la notice contient des contradictions.

Pour le ZYMAD 200 000 UI, solution buvable, il est indiqué : « En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant la grossesse. ZYMAD 200 000 UI n'est pas un dosage adapté à la femme enceinte ». Alors que pour la Vitamine D3 BON 200 000 UI, solution buvable en ampoule, il est indiqué : « ½ ampoule (soit 100 000 UI) au 6^e ou 7^e mois de grossesse ». Cependant, du point de vue de la précision, il paraît difficile de prendre ½ ampoule au sens strict du terme.

La vitamine D3 étant la forme à utiliser préférentiellement par rapport à la vitamine D2 comme le soulèvent différents écrits, on distingue une nette différence entre les deux types de vitamine D sur le marché en terme de choix. Beaucoup plus de possibilités de traitement sont offertes avec la vitamine D3 plutôt qu'avec la vitamine D2. Le médicament phare des prescriptions médicales de ces dernières années étant l'Uvédose®.

3.1.2. L'Uvédose® [92]

L'Uvédose® est un médicament qui existe maintenant sur le marché français depuis un certain nombre d'années. En effet, sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) date du 22 août 1989. Les données qui suivent montrent bien l'engouement récent pour cette spécialité qui ne peut pas être qualifiée de nouveauté thérapeutique.

3.1.2.1. Quelques données du marché de l'Uvédose® en France

Les données de ventes :

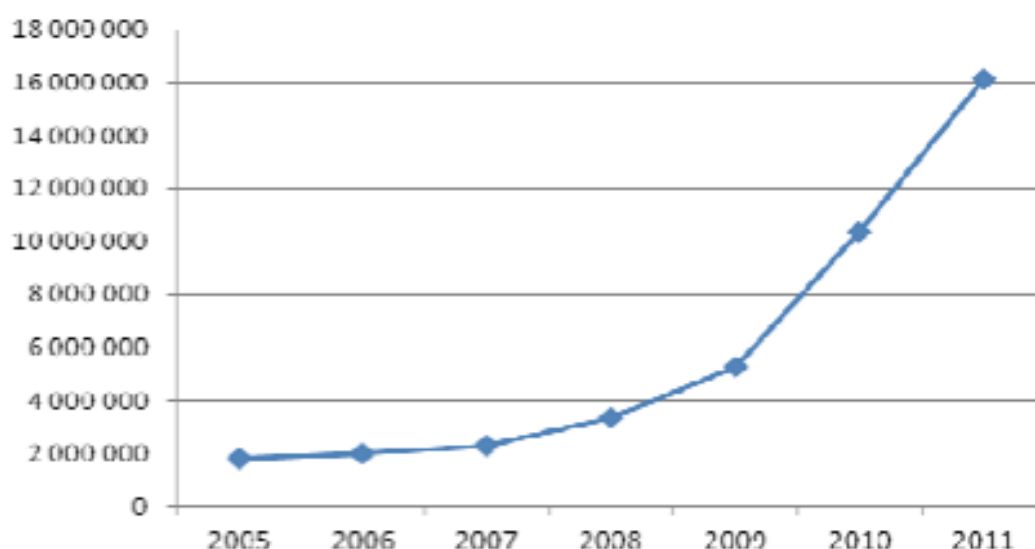


Figure 12 : Ventes unitaires d'Uvédose® de 2005 à 2011 [92]

On constate que les ventes d'Uvédose® ont augmenté de façon exponentielle de 2005 à 2011 (figure 12). Ceci montre que les médecins se sentent de plus en plus concernés par la carence en vitamine D de la population française.

L'un des objectifs prioritaires du PNNS 1 lancé en 2001 était de réduire de 25 % la prévalence des déficiences en vitamines D. L'étude nationale nutrition santé (ENNS) a été mise en place en 2006-2007 afin de décrire la situation nutritionnelle en France au regard des indicateurs d'objectifs du PNNS et de ses repères de consommations. Cependant, le bilan de cette étude fait état d'un fort risque de déficience en vitamine D s'élevant à 41,4 % chez les femmes de 18 à 29 ans et à 38,4 % chez celles de 30 à 54 ans. Cette augmentation des ventes d'Uvédose® serait donc en lien avec l'effet du bilan de l'ENNS. [93], [94]

Tableau XII : Les spécialités les plus vendues en 2013 (en quantité) [95]

RANG	Spécialité	Classe	% croissance moyen annuel 2013/2010	Cumul	Unités vendues en 2013 - millions de boîtes	% marché
1	Levothyrox	Médicament de la thyroïde	8,8%	Les 5 premières spécialités:	120	3,9%
2	Uvédosé	Vitamine D	36,5%			
3	Lamaline	Antalgique	13,8%			
4	Dafalgan codeïne	Antalgique	5,7%			
5	Méthadone	Traitement substitutif des pharmacodépendances	-1,1%			
6	Crestor	Hypolipémiant	2,2%	Les 10 premières spécialités:	179	5,8%
7	Pivalone	Traitement affections ORL	12,2%			
8	Seresta	Anxiolytique	11,0%			
9	Emla patch	Anesthésique local	4,4%			
10	Seroplex	Antidépresseur	6,0%			
11	Ventoline	Antiasthmatique	2,6%	Les 15 premières spécialités:	221	7,2%
12	Previscan	Antithrombotique	-2,6%			
13	Ixprim	Antalgique	-30,7%			
14	Atarax	Anxiolytique	1,7%			
15	Zymad	Vitamine D	15,1%			
16	Subutex	Traitement substitutif des pharmacodépendances	-1,0%	Les 20 premières spécialités:	253	8,2%
17	Sérétide	Médic pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	0,4%			
18	Voltarène	Anti-inflammatoire	0,5%			
19	Pyostacine	Antibiotique	-1,0%			
20	Noctamide	Hypnotique	10,2%			
21	Vogalène	Antinauséux	11,3%	Les 25 premières spécialités:	282	9,1%
22	Klipal codéïne	Antalgique	21,6%			
23	Tiorfan	Antidiarrhéique	1,5%			
24	Lovenox	Antithrombotique	1,3%			
25	Biocalyptol	Antitussif	-0,6%			

L'Uvédosé® se place à la 2^e place des spécialités de prescriptions médicales obligatoires (PMO) les plus vendues en quantité lors de l'année 2013 contre la 3^e place en 2012 (tableau XII).

Les vitamines arrivent au 15^e rang des 20 classes de médicaments les plus vendues en ville (en quantité) en 2013 contre le 20^e rang en 2012. Au cours de l'année 2013, les chiffres montrent que :

- 62 millions de boîtes de vitamines tout type confondu ont été vendues ;
- Une croissance de 21,7 % a été effectuée entre 2012 et 2013 ;
- La part de marché est de 2,0% contre 0,8 % en 2003. [95], [96]

Les données de prescripteurs :

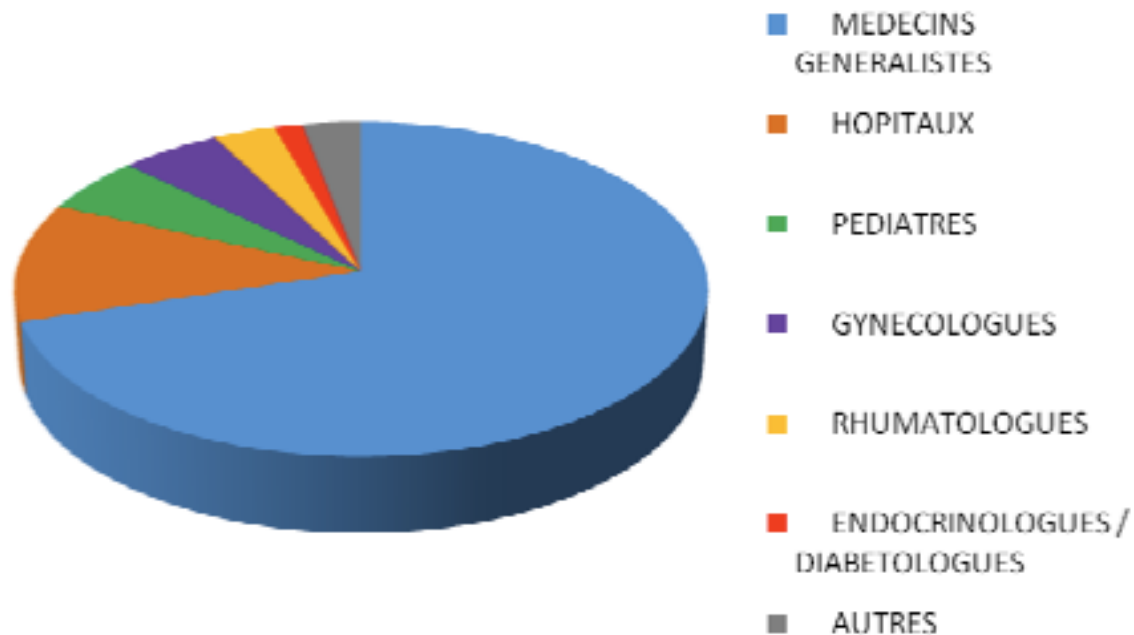


Figure 13 : Répartition des ventes d'Uvédose® par prescripteurs en 2012 [92]

Parmi les médecins prescripteurs, 70,2 % sont des généralistes. On trouve également des gynécologues, des pédiatres, des neurologues, des rhumatologues, des ophtalmologues et des endocrinologues/diabétologues à raison de 1,42 % (figure 13).

D'après la commission de la transparence du 15 mai 2013 (annexe 5), dont le but étant le renouvellement de l'AMM (autorisation de mise sur le marché), il a été observé 5,3 millions de prescriptions d'Uvédose® entre l'hiver 2011 et l'hiver 2012. Les motifs de prescription recensés le plus fréquemment étaient :

- Carence en vitamine D (26 %) ;
- Examen de routine de l'enfant (16 %) ;
- Ostéoporose (14 %) ;
- Mesure prophylactique (5 %) ;
- Autres motifs ou situations cliniques (39%). [97]

3.1.2.2. Fiche conseil Uvédose® [92]

Certaines questions reviennent fréquemment au comptoir de l'officine concernant l'utilisation et la prise d'Uvédose®. Il est alors important et nécessaire de pouvoir répondre aux interrogations des patientes sur cette spécialité médicamenteuse. Les questions sont présentées ci-après sous la forme d'une liste non exhaustive.

1. À quel moment de la grossesse dois-je prendre l'ampoule d'Uvédose® ?

Réponse :

La prise d'Uvédose® pour traiter une carence en vitamine D se fait aux environs du 6^e mois de grossesse. Les besoins pour la fixation du calcium sont accrus lors du dernier trimestre.

2. L'Uvédose® se prend-elle de préférence à un moment particulier de la journée ?

Réponse :

La prise de l'ampoule d'Uvédose® peut se faire à n'importe quel moment de la journée. D'un point de vue chimique, la liposolubilité de la vitamine D impliquerait une prise pendant les repas. Cependant, la formulation de l'Uvédose® été développée de telle sorte que l'absorption de la vitamine D3 puisse se faire à tout moment de la journée. En effet, ce médicament est une solution huileuse facilitant ainsi l'absorption du principe actif.

3. Avec quelle boisson dois-je prendre l'Uvédose® ?

Réponse :

La prise de l'ampoule peut se faire avec de l'eau ou du jus d'orange ou encore pure, l'absorption est la même. Evitez cependant l'association à une boisson trop chaude car la vitamine D est susceptible de se dégrader à la chaleur.

4. Existe-t-il des interactions médicamenteuses avec l'Uvédose® ?

Réponse :

L'ampoule peut être prise avec tous les médicaments mais certains, comme les antiépileptiques et les antituberculeux peuvent perturber le métabolisme de la vitamine D en l'augmentant. Les agents chélateurs diminuent l'absorption de cette vitamine comme c'est le cas pour l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) ou l'acide dimercaptosuccinique (DMSA), chélateur du plomb. Les anti-acides contenant du magnésium sont quant à eux susceptibles d'augmenter l'absorption du magnésium et les digitaliques de provoquer une hypercalcémie pouvant être responsables d'arythmies.

5. Quelle quantité faut-il prendre ?

Réponse :

Il est indispensable de respecter la posologie prescrite par le médecin. La prise maximale est limitée à 2 ampoules par mois et 4 à 6 ampoules par an. D'après certaines études, des effets indésirables apparaissent pour des doses de vitamine D à partir de 40 000 UI/j. Le schéma thérapeutique sera décidé par le médecin en fonction de la carence de la femme.

6. Y a-t-il des précautions à respecter en matière de conservation ?

Réponse :

Il est nécessaire de conserver son ampoule d'Uvédose® à l'abri de la lumière et de la chaleur. En effet, la vitamine D se dégrade à la chaleur.

7. Que faire en cas d'oubli de prise de l'ampoule au moment prescrit ?

Réponse :

Prenez votre ampoule même si vous n'êtes plus au 6^e mois de votre grossesse.

8. Je suis enceinte et je n'ai pas eu de prescription d'Uvédose® que dois-je faire ?

Réponse :

Votre médecin a vraisemblablement jugé après examen et interrogatoire que pour vous aucune supplémentation n'était nécessaire, surtout si votre grossesse survient en été. Si un doute subsiste, n'hésitez pas à lui en parler ainsi qu'à votre sage-femme.

9. La vitamine D fait-elle grossir ?

Réponse :

La vitamine D ne fait pas grossir. Elle permet au calcium de pénétrer plus facilement dans votre corps afin de rendre vos os plus solides. Au cours de la grossesse, l'Uvédose® possède également un effet sur le développement osseux et la croissance du futur enfant.

10. Avoir trop de cholestérol et de triglycérides, pose t-il un problème avec la prise d'Uvédose® qui est un corps gras ?

Réponse :

L'Uvédose® est certes un corps gras mais la vitamine D parmi ces divers effets aide à baisser le taux de cholestérol et de triglycérides.

11. La prise d'Uvédose® énerve t-elle ?

Réponse :

Au contraire, selon certaines études, elle aurait un effet régulateur sur l'humeur.

12. L'Uvédose® serait délétère pour la santé ?

Réponse :

Une polémique s'est installée ces dernières années concernant l'excipient BHT (butylhydroxytoluène) ou E321. Le BHT pourrait être responsable de réactions allergiques cutanées, favoriser l'apparition de tumeur pulmonaire et pourrait également entraîner des effets néfastes sur la reproduction. L'Agence Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) a donc réévalué la toxicité du BHT en 2012 et a conclu que le BHT n'a pas d'effet génotoxique. De plus, aucun seuil de risque carcinogène n'a pu être défini. La dose journalière admissible a été réévaluée à 0,25 mg/kg/j. Pour information, chaque ampoule d'Uvédose® contient 0,2 mg de BHT, ce qui est largement négligeable compte-tenu des concentrations présentes dans l'alimentation générale.

3.2. La vitamine B9

3.2.1. Les suppléments vitaminiques B9 pour la femme enceinte

Tableau XIIIa : Les différentes suppléments en vitamine B9 existant sur le marché pour la femme enceinte [91]

Nom de spécialité et laboratoire	Forme galénique	Posologie	Prix et taux de remboursement
Acide Folique CCD 0,4 mg Laboratoire C.C.D.	Comprimé Boîte de 30	1 comprimé par jour, la prévention doit être entreprise 4 semaines avant la conception et se poursuivre 8 semaines après celle-ci	3,03 €, 65 %
Acide Folique CCD 5 mg Laboratoire C.C.D.	Comprimé Boîte de 20	1 comprimé par jour	1,31 €, 65 %
ELEVIT VITAMINE B9 Laboratoire Bayer Healthcare	Comprimé Boîte de 30	1 comprimé par jour, à avaler avec un verre d'eau, soit 800 µg d'acide folique	NR
FERTIFOL 400 µg Laboratoire ITALFARMACO SpA	Comprimé Boîte de 28 Boîte de 84	1 comprimé par jour avant les repas, à partir du mois précédant la conception et jusqu'à 3 mois après la conception, sans interruption (dose journalière doublée en cas de carence en folates)	NR

Tableau XIIIb : Les différentes suppléments en vitamine B9 existant sur le marché pour la femme enceinte [91]

Nom de spécialité et laboratoire	Forme galénique	Posologie	Prix et taux de remboursement
SPECIAFOLDINE 0,4 mg Laboratoire Sanofi Aventis	Comprimé Boîte de 28	1 comprimé par jour, au moins 4 semaines précédant la conception et 8 semaines après celle-ci (recommandation de débiter le traitement dès le désir de grossesse)	2,83 €, 65 %
SPECIAFOLDINE 5 mg Laboratoire Sanofi Aventis	Comprimé Boîte de 20	1 comprimé par jour	1,57 €, 65 %
TARDYFERON B9 Laboratoire Pierre Fabre	Comprimé Boîte de 30	1 comprimé par jour soit 350 µg d'acide folique pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4 ^e mois)	2,96 €, 65 %

3.2.2. La Spéciafoldine®

La Spéciafoldine® quel que soit son dosage est un médicament remboursé en vente libre en comparaison avec l'Uvédose® qui est un médicament remboursé sur prescription médicale obligatoire.

3.2.2.1. Quelques données du marché de la Spéciafoldine® en France

Les données de prescriptions de la Spéciafoldine® ci-après sont fournies par la HAS lors des dernières commissions de la transparence. Il s'agit d'un médicament disponible sur le marché français depuis plusieurs années désormais. Sa date d'AMM initiale remonte au 5 décembre 1996 pour la Spéciafoldine® 5 mg et 5 ans plus tard pour son dosage à 0,4 mg.

Commission de la transparence du 20 février 2008 : [98]

La Spéciafoldine® a fait l'objet au cours de l'intervalle novembre 2006 à novembre 2007 de 589 000 prescriptions, dont 334 000 prescriptions de Spéciafoldine® 0,4 mg et 255 000 prescriptions de Spéciafoldine® 5 mg. La posologie moyenne était de 1,7 comprimé par jour.

Commission de la transparence du 9 janvier 2013 : [99]

La Spéciafoldine® a fait l'objet au cours de l'intervalle été 2011 à été 2012 de 325 000 prescriptions de Spéciafoldine® 0,4 mg et de 333 000 prescriptions de Spéciafoldine® 5 mg. Dans 75 % la prescription était destinée à des femmes. (Annexe 6 et annexe 7)

Observations :

En cinq ans, on note une certaine stagnation avec une très légère chute des prescriptions de Spéciafoldine® 0,4 mg alors que celles de Spéciafoldine® 5 mg augmentent timidement. Le pourcentage de prescriptions majoritairement pour des femmes conforte bien l'idée d'une utilisation au cours de la grossesse.

Intéressons-nous à comparer ces données avec celles disponibles pour l'Acide folique CCD® 0,4 mg. Pour ce médicament, il s'agit de la forme générique de la Spéciafoldine® dont l'AMM date du 8 janvier 2002.

Commission de la transparence du 28 mai 2008 : [100]

L'Acide folique CCD® 0,4 mg a fait l'objet au cours de l'intervalle février 2007 à février 2008 de 128 000 prescriptions dont 35 % avant une grossesse et 28 % pendant la grossesse. La posologie moyenne était de 1,4 comprimé par jour et la durée moyenne de prescription de 107 jours.

Commission de la transparence du 9 mai 2012 : [101]

L'Acide folique CCD® 0,4 mg a fait l'objet au cours de l'intervalle novembre 2010 à novembre 2011 de 135 000 prescriptions. Dans 83 % des cas, conformément à l'AMM, il s'agissait de mesures en prévision d'une grossesse ou dans le cadre de la surveillance d'une grossesse.

Observations :

En regroupant les pourcentages des motifs de prescription de la commission de la transparence du 28 mai 2008, on se retrouve dans la situation où l'Acide folique CCD® 0,4 mg a été prescrit dans 63 % pour une grossesse entre février 2007 et février 2008. Ces prescriptions incluent aussi bien la prévision que la grossesse en elle-même. La durée moyenne de prescription est d'un peu plus de 3 mois ce qui couvre bien l'intervalle de prise 4 semaines avant la grossesse et jusqu'à 8 semaines après celle-ci. Entre 2008 et 2012, la prescription d'Acide folique CCD 0,4 mg dans le cadre d'une grossesse a augmenté de 20 %.

3.2.2.2. Fiche conseil Spéciafoldine® [91]

Sur le même modèle que précédemment pour l'Uvédose®, essayons de cibler au mieux les interrogations des patientes sur cette spécialité médicamenteuse.

1. À quel moment de la grossesse dois-je prendre la Spéciafoldine® ?

Réponse :

Pour être efficace, la supplémentation doit être périconceptionnelle. En effet, il est primordial qu'elle couvre au moins les 4 semaines qui précèdent la conception et les 8 semaines qui suivent celle-ci. De ce fait, il est recommandé de débiter le traitement dès le désir de grossesse même si vous tardez à être enceinte.

2. La Spéciafoldine® se prend-elle de préférence à un moment particulier de la journée ?

Réponse :

La prise de la Spéciafoldine peut se faire à tout moment de la journée, accompagnée de préférence d'un grand verre d'eau.

3. Existe t-il des interactions médicamenteuses connues avec la Spéciafoldine® ?

Réponse :

Une diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone) est observée par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs.

4. Quelle quantité faut-il prendre ?

Réponse :

La posologie associée à la grossesse est de 1 comprimé par jour. Pour les femmes traitées pour une prévention primaire d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN), la dose sera de 0,4 mg/jour. Chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux d'AFTN ainsi que celles traitées par des antiépileptiques, la dose sera de 5 mg/j.

5. Y a t-il des précautions à respecter en matière de conservation ?

Réponse :

Il est important de conserver la Spéciafoldine® à l'abri de la chaleur et de la lumière.

6. Que faire en cas d'oubli de prise de Spéciafoldine® ?

Réponse :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. En cas d'oubli d'un ou deux comprimés par semaine, le risque encouru n'est pas élevé.

7. Je suis enceinte et je n'ai pas eu de prescription de Spéciafoldine® que dois-je faire ?

Réponse :

Si vous êtes enceinte de plusieurs semaines déjà, parlez en avec votre médecin mais la prescription d'acide folique ne semble peut-être plus indispensable pour vous. La fermeture du tube neural s'effectue entre la 3^e et la 4^e semaines de grossesse.

3.3. Les compléments multivitaminiques

Le tableau suivant présente brièvement les différents produits multivitaminiques disponibles sur le marché et susceptibles d'être utilisés lors de la grossesse. Pour chacun d'entre eux, ils sont à débiter dès le désir d'enfant, pendant la période périconceptionnelle afin d'apporter l'acide folique recommandé. Le choix a été fait de présenter seulement ceux dont la composition renferme à la fois de la vitamine B9 et de la vitamine D.

Tableau XIVA : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte [102], [103]



Nom du produit et laboratoire	Posologie, dosage et informations complémentaires
<p style="text-align: center;">ERGY-NATAL Laboratoires Nutergia</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 2 gélules par jour le matin au petit déjeuner avant, durant et après la grossesse ✓ 2 gélules contiennent : <ul style="list-style-type: none"> ○ 400 µg de vitamine B9 ○ 5 µg soit 200 UI de vitamine D3 ✓ Exempt de tout additif (arôme, conservateur, édulcorant, colorant) <p>Les laboratoires Nutergia offrent même la possibilité d'effectuer un bilan nutritif personnalisé encadré par un thérapeute afin de cibler les terrains en carence et ceux en excès.</p>
<p style="text-align: center;">FEMINABIANE CONCEPTION Laboratoires Pileje</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 1 comprimé et une capsule par jour ✓ 1 comprimé contient : <ul style="list-style-type: none"> ○ 400 µg de vitamine B9 ○ 7,5 µg soit 300 UI de vitamine D3 ✓ Les capsules renferment des omégas 3

Tableau XIVb : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte [104], [105]



Nom du produit et laboratoire	Posologie, dosage et informations complémentaires
<p>FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN (+/- DHA) Laboratoires Merck</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 1 comprimé par jour avec un verre d'eau ✓ Chaque comprimé contient : <ul style="list-style-type: none"> ○ 800 µg de vitamine B9 (400 µg d'acide folique + 400 µg de métafolin) ○ 10 µg soit 400 UI de vitamine D3 ✓ Fémibion Grossesse Métafolin® : dès le désir d'enfant et pendant toute la grossesse ✓ Fémibion Grossesse Métafolin® + DHA : pendant toute la grossesse et jusqu'à la fin de l'allaitement <p>Les laboratoires Merck ont développé et ajouté à leur formulation la Métafolin, acide folique de « nouvelle génération » très proche des folates naturels. Déjà active, et donc facilement assimilable, elle n'a pas besoin d'être convertie en vitamine B9 dans l'organisme.</p>
<p>GYNEFAM Laboratoires Effik</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 1 capsule par jour, avec un verre d'eau au milieu d'un repas ✓ 1 comprimé contient : <ul style="list-style-type: none"> ○ 400 µg de vitamine B9 ○ 10 µg soit 400 UI de vitamine D3

Tableau XIVc : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte [106], [107]





Nom du laboratoire et produit	Posologie, dosage et informations complémentaires
<p>OLIGOBS GROSSESSE, OMEGA 3 ou FER C.C.D. laboratoires de la femme</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 1 comprimé par jour ✓ 1 comprimé contient : <ul style="list-style-type: none"> ○ 400 µg de vitamine B9 ○ 5 µg soit 200 UI de vitamine D3
<p>PRENATAL NUTRIENTS Laboratoires Solgar</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 2 comprimés par jour, au milieu des repas avec un peu d'eau. ✓ 2 comprimés contiennent : <ul style="list-style-type: none"> ○ 400 µg de vitamine B9 ○ 5 µg soit 200 UI de vitamine D2 ✓ Convient aussi bien aux femmes enceintes qu'aux femmes allaitantes

Tableau XIVd : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte [108], [109]

Nom du produit et laboratoire	Posologie, dosage et informations complémentaires
<p>SURVEAL GROSSESSE (+/-) FER Laboratoire Desmore</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 1 capsule par jour à avaler au cours d'un repas, tout au long de la grossesse ✓ 1 comprimé contient : <ul style="list-style-type: none"> ○ 400 µg de vitamine B9 ○ 5 µg soit 200 UI de vitamine D3
<p>SYNERGIA SERENITE GROSSESSE Laboratoire Synergia</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 1 capsule par jour ✓ 1 comprimé contient : <ul style="list-style-type: none"> ○ 400 µg de vitamine B9 ○ 5 µg soit 200 UI de vitamine D3

Observation :

Dans la majorité de ces compléments alimentaires, les dosages en vitamine B9 et vitamine D sont respectivement de 400 µg et 200 UI. Ces apports sont en accord avec les ANC chez la femme enceinte pour l'acide folique seulement. Les ANC pour la vitamine D étant de 400 UI/j, seuls Gynéfam® et Fémibion® semblent remplir ces conditions. Pour certains de ces suppléments, la posologie est de 2 comprimés ou gélules par jour. Cette contrainte peut parfois entraîner un manque d'observance de la part des femmes. Tous ces compléments renferment de la vitamine D3 à l'exception du Prénatal Nutrients® qui lui enferme de la D2.

3.3.1. Fiches conseils concernant les compléments multivitamines

1. Une supplémentation alimentaire en vitamines, minéraux et oligoéléments est-elle nécessaire pendant la grossesse? [110], [63]

Réponse :

Les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments sont massivement accrus pendant la grossesse. Les avis divergent concernant la couverture effectuée par l'alimentation durant la grossesse.

Selon le PNNS, une alimentation variée et équilibrée tout au long de la grossesse permet de couvrir à la fois les besoins nutritionnels de la mère et ceux du bébé, et favorise une bonne croissance. Cependant, il peut être nécessaire de compléter les habitudes alimentaires par des suppléments médicamenteux, mais c'est au médecin ou à la sage-femme de les adapter à votre situation.

Selon les sites des laboratoires fournisseurs de compléments alimentaires, une alimentation normale ne permet pas facilement de couvrir ces besoins accrus. Les aliments ne permettent pas d'absorber une quantité suffisante de certaines vitamines. À cela s'ajoutent les habitudes alimentaires de chacune : alimentation pauvre en fruits et en légumes, régime végétarien et végétalien, les maladies chroniques imposant des régimes spéciaux. Le point de vue des laboratoires est compréhensible car il est lié à une nécessité de vente en rendant le complément alimentaire indispensable.

Les compléments alimentaires, nutriments ou autres substances en vente libre sous forme de comprimés, gélules ou autres sont considérés par la réglementation européenne comme des denrées alimentaires. Il est totalement déconseillé d'en consommer sans contrôle médical. Ils peuvent contenir des vitamines ou oligoéléments dont la consommation en quantité élevée est contre-indiquée, s'ils s'ajoutent aux prescriptions de votre médecin.

2. Que doit-elle contenir ?

Réponse :

La composition de ces compléments alimentaires peut varier quantitativement et qualitativement. Il n'existe pas de règle absolue pour qu'un supplément multivitaminé soit qualifié de prénatal. Toutefois, les suppléments pour femmes enceintes sont généralement enrichis en acide folique, en fer et en calcium.

3. Quel est l'intérêt d'avoir un complément alimentaire contenant des oméga 3 ?

Réponse :

La grossesse est une période de la vie où les besoins en **oméga 3** sont accrus, en particulier pendant le 2^e trimestre. Les trois types d'acides gras polyinsaturés oméga 3 les plus importants sont l'acide α -linoléique (ALA), l'acide docosahexaénoïque (**DHA**) et l'acide éicosapentaénoïque (EPA). On trouve ces acides gras en grande quantité dans les poissons gras et dans certaines huiles végétales (noix, colza). Les besoins en DHA chez la mère contribue au bon développement des yeux et du système nerveux du fœtus.

De nombreuses études scientifiques ont prouvé ces bienfaits et l'apport recommandé pendant la grossesse est fixé à 200 mg/j de DHA.

4. Puis-je associer d'autres compléments alimentaires ?

Réponse :

La quantité de vitamines contenue dans les différents produits correspond aux apports nutritionnels conseillés pour la femme enceinte. Il n'est absolument pas recommandé d'associer d'autres compléments alimentaires ayant une composition identique. En cas de doute, consultez votre médecin.

3.4. Fiche conseil concernant l'alimentation avant et pendant la grossesse

3.4.1. Les conseils nutritionnels [63], [64]

Les conseils nutritionnels sont issus des objectifs du PNNS et présentés sous la forme de plusieurs guides alimentaires. Quelques conseils simples peuvent permettre d'atteindre les **apports recommandés** en vitamines et minéraux (tableau XVa, XVb, XVIa et XVIb).

Tableau XVa : Les repères de consommations (les règles à respecter) [63]





Repères de consommation pour femmes enceintes	Conduites à tenir
<p>Au moins 5 fruits et légumes par jour</p> 	<p>Consommez-en à chaque repas et en cas de fringale sous forme crus, cuits, frais, surgelés ou en conserve.</p> <p>Veillez cependant à ce qu'ils soient bien lavés et débarrassés de toute trace de terre.</p>
<p>Féculents à chaque repas</p> 	<p>Consommez en variant et selon l'appétit, pain et autres aliments céréaliers, ainsi que légumineuses à faible charge glycémique.</p> <p>Favorisez les aliments céréaliers complets riche en fibres.</p>
<p>3 produits laitiers par jour</p> 	<p>Consommez des aliments sources de calcium en quantité suffisante et en jouant la variété.</p> <p>Privilégiez les produits nature, les moins gras et les moins salés.</p> <p>Ne consommez que les fromages à pâte pressée cuite (comté, emmental, gruyère, parmesan) en enlevant la croûte.</p>
<p>Viande, poisson et autres produits de la pêche ou des œufs 1 à 2 fois par jour</p> 	<p>Consommez les morceaux les moins gras de la viande.</p> <p>Consommez du poisson de manière diversifiée au moins 2 fois par semaine dont au moins un poisson gras.</p> <p>Bien cuire vos viandes et poissons.</p>

Tableau XVb : Les repères de consommations (les règles à respecter) [63]






Repères de consommation pour femmes enceintes	Conduites à tenir
Matières grasses ajoutées 	Consommez des matières grasses végétales (huile d'olive, colza) en les variant. Limitez les graisses d'origine animale (beurre, crème).
Produits sucrés 	Limitez la consommation de boissons sucrées (sirops, soda). Limitez les aliments gras et sucrés (pâtisseries, bonbons, glaces).
Boissons, boire de l'eau 1,5 à 2 L par jour 	Bien s'hydrater tout au long de la journée avec de l'eau du robinet ou en bouteille. Limitez les boissons sucrées.
Sel 	Utilisez du sel iodé. Limitez l'ajout de sel en cuisinant et ne pas saler avant de goûter. Limitez la consommation de produits salés : chips, gâteaux apéritifs.
Activité physique avec l'équivalent d'au moins ½ heure de marche par jour 	Il est important de maintenir les activités physiques habituelles.

Tableau XVIa : Les repères de consommations (les conduites à éviter) [63]








Repères de consommation pour femmes enceintes	Conduites à éviter
Fruits et légumes 	Evitez la consommation de légumes crus si il n'y a pas eu d'immunisation à la toxoplasmose avant la grossesse. Méfiance envers les végétaux et fruits sauvages.
Féculents à chaque repas 	Ne pas consommez plus d'un aliment à base de soja par jour à cause de la présence des phyto-estrogènes.
Produits laitiers 	Evitez les fromages au lait cru, à pâte molles (camembert, brie) susceptible de transmettre la listériose.
Viande, poisson et autres produits de la pêche 	Evitez les viandes crues (steak tartare) ou peu cuites si il n'y a pas eu d'immunisation à la toxoplasmose avant la grossesse. Evitez certains produits de charcuterie consommés sans cuisson (rillettes, pâté) susceptible de transmettre la listériose. Evitez les produits d'origine animale crus ou peu cuits (coquillages, poissons crus, viande) susceptible de transmettre la listériose. Les préparations à base d'œufs doivent être consommés immédiatement. Evitez la consommation de foie riche en vitamine A. Evitez de consommer des poissons prédateurs comme l'espadon, le marlin et le siki. Ils peuvent contenir du méthylmercure potentiellement toxique sur le développement du système nerveux central du fœtus.

Tableau XVIb : Les repères de consommations (les conduites à éviter) [63]

Repères de consommation pour femmes enceintes	Conduites à éviter
Matières grasses ajoutées 	La consommation de margarine et autres produits enrichis en phytostérols est déconseillée.
Boissons 	Évitez le café et les boissons à base de caféine. L'alcool est fortement déconseillé même à faible dose.
Activité physique 	Évitez la compétition et les activités présentant un risque de chutes et de chocs. Ne pas commencer de sport.

3.4.2. Les aliments à consommer préférentiellement

Seuls les aliments riches en vitamines B9 et D sont recensés dans le tableau qui suit.

Tableau XVII : Teneur de certains aliments en folates et en vitamine D [45], [46], [63]

Teneur des aliments	En folates	En vitamine D
Très forte	– Levure en paillettes (à rajouter à la salade).	– Huile de foie de poisson (flétan, thon, morue).
	– Légumes : épinards, cresson, chicorée, pissenlit, mâche, melon. – Légumineuses : noix, châtaigne, pois chiches, etc.	– Poissons gras (thon, saumon, hareng, maquereau, sardines) – Œufs (jaune) – Margarine – Foie de veau
Forte		
Moyenne	– Autres légumes à feuilles (laitue, endives, choux, poireaux), haricots verts, petits pois, radis, betteraves, asperges, courgettes, avocat. – Lentilles – Carottes, tomates, oignons, potiron, maïs, poivrons, agrumes, bananes, kiwi, fruits rouges, dattes, figues. – Œufs, fromages, pain.	– Laitages (beurre, fromages) – Lait de suites et substituts de laits
	Faible	
	– Concombre, céleri, aubergine, champignons, yaourt, fromages – Pommes de terre, riz, pâtes, lait, viande, poisson, pommes, poires, prunes, pêches, abricots.	– Lait de vache

En conclusion de cette partie :

Le pharmacien d'officine est régulièrement sollicité par la femme enceinte pour répondre à des questions d'ordre physiologique ou diététique. En tant que professionnel de santé, il se doit d'informer et de conseiller judicieusement les patientes.

Une prise en charge de la femme enceinte, au comptoir de l'officine ou lors d'interrogations de sa part peut être mise en place. Les deux questionnaires suivants peuvent servir de base à ces entretiens.

Ce 1^{er} questionnaire est issu d'une brochure du Laboratoire Nutergia traitant des vitamines et minéraux de la maternité et en particulier de leur produit Ergynatal®. [111]

RisqueZ-vous de manquer de micronutriments pour votre grossesse ?

① Êtes-vous anxieuse ?

Oui Non

② Êtes-vous fatiguée ?

Oui Non

③ Fumiez-vous avant le début de votre grossesse ?

Oui Non

④ Avez-vous régulièrement des fringales pendant la journée ?

Oui Non

⑤ Consommez-vous fréquemment des aliments à index glycémique élevé (sucre, confiseries, pizzas, pâtes, riz blanc) ?

Oui Non

⑥ Mangez-vous du poisson moins de 3 fois par semaine ?

Oui Non

⑦ Mangez-vous régulièrement des plats préparés du commerce ?

Oui Non

Si vous avez répondu « oui » à au moins 2 questions, vous êtes susceptibles d'être en carence de vitamines et/ou minéraux.

Parlez-en à votre médecin, thérapeute ou pharmacien.



Ce 2^e questionnaire est extrait d'une collection de livret pédagogique « Croquer la vie dans son assiette » dont le numéro choisi aborde le sujet « Bien manger en attendant bébé ». Ces documents sont réalisés par l'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition (IEDM). [112]

Quelques questions à se poser pour bien démarrer sa grossesse :

① Je m'hydrate bien chaque jour (autour de 1,5 L)

Oui Non

② Je consomme chaque jour 1 viande et un poisson ou 1 viande et 2 œufs

Oui Non

③ Je consomme 2 à 3 produits laitiers fermentés par jour

Oui Non

④ Consommez de manière régulière des aliments céréaliers et/ou légumineuse ?

Oui Non

⑤ Je consomme 5 fruits et légumes par jour

Oui Non

⑥ Je consomme chaque jour 3 cuillères à soupe d'huile de colza, colza-noix ou olive-colza

Oui Non

Entre 0 et 3 oui : il est nécessaire de renforcer votre pyramide alimentaire de la grossesse.

Si vous avez 3 oui : allez, encore un petit effort ...

Si vous avez entre 4 et 6 oui : c'est pratiquement parfait, merci de la part de bébé !



N.B. La **pyramide alimentaire** est un guide visuel, conçu pour conduire le grand public à suivre certains conseils diététiques. Les aliments placés dans la partie supérieure sont ceux qui doivent être consommés en plus petite quantité et ceux placés vers la base sont ceux que l'on doit consommer avec une plus grande fréquence et en plus grande quantité. Ce concept américain est peu utilisé en France.

Conclusion

La nutrition est l'un des facteurs clés d'une bonne santé. Ces dernières années, la population est de plus en plus sensibilisée à l'importance d'une alimentation variée et équilibrée, comme au travers du PNNS. En revanche, dans certaines situations, en particulier lors de la grossesse, l'alimentation ne semble pas couvrir les besoins nécessaires dans leur totalité. En effet, la prescription de suppléments nutritionnels ou médicamenteux est courante chez les femmes enceintes. On a cherché à montrer tout au long de ce travail dans quelles mesures les suppléments en vitamine D et en vitamine B9 présentaient un réel intérêt pour la santé de la femme et de son futur enfant.

Concernant la vitamine D, les études révèlent un statut vitaminique des femmes enceintes encore insuffisant, malgré les mesures actuelles de supplémentation. Cette insuffisance est associée à un risque accru de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de prématurité et d'autres pathologies. L'intérêt à dépister et à corriger prudemment le statut vitaminique D de ces femmes serait donc incontestable. Cependant, les avis divergent sur la diminution du risque de pré-éclampsie.

Néanmoins, on peut se demander si la diversité et le manque de clarté des recommandations françaises n'entraînent pas des différences de prise en charge des grossesses sur le plan de la supplémentation. Il paraît donc nécessaire que les sociétés savantes françaises se positionnent sur une supplémentation unique en vitamine D durant la grossesse. Un consensus permettrait ainsi d'assurer une meilleure homogénéité des pratiques et une prévention des effets néfastes de l'hypovitaminose D sur la santé du couple mère-enfant.

Les effets bénéfiques de la supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle sont maintenant bien établis et la prise de 0,4 mg/j semble être la dose minimale efficace requise. Cette dose peut évoluer selon les antécédents et les besoins individuels de la patiente.

Les recommandations actuelles sont la supplémentation en acide folique systématique chez toutes les femmes ayant un désir de grossesse. Une carence en vitamine B9 aurait des conséquences dramatiques, telles que les anomalies de fermeture du tube neural. La prévention est importante dans la mesure où ces malformations surviennent très tôt dans la grossesse, parfois même avant que celle-ci ne soit détectée.

La supplémentation doit pour éviter tout excès vitaminique, répondre à un besoin ciblé et individuel. En dehors de la vitamine D et de l'acide folique, rien ne justifie, sauf cas particulier, de prescrire des suppléments en vitamines et en minéraux. La mise en place de consultations préventives semble primordiale lors d'un désir de grossesse. Un interrogatoire permet de mettre en évidence un éventuel déséquilibre nutritionnel chez la femme, mais également chez l'homme, pouvant entraîner certaines carences vitaminiques.

Depuis quelques temps, un concept a fait son apparition, il s'agit de l'épigénétique. Ce terme apparaît en 1942, puis tombe en désuétude jusqu'à dans les années 1980 où des avancées se font à ce sujet. Ces dernières années, l'épigénétique constitue un domaine actif de recherche et d'étude. *C'est un concept qui dément en partie la « fatalité » des gènes*, comme le souligne Michel Morange, professeur de biologie à l'ENS.

L'épigénétique se définit aujourd'hui par l'étude des influences environnementales modifiant l'expression des gènes sans changement de la séquence de l'ADN. Le mode de vie, l'alimentation et bien d'autres facteurs environnementaux laisseraient dans les cellules une "trace épigénétique" constituant éventuellement un héritage transgénérationnel. L'exemple le mieux documenté à ce jour concerne l'histoire des femmes enceintes aux Pays-Bas durant l'hiver 1944-1945. A la fin de la seconde guerre mondiale, le pays fût touché par une famine. Ces femmes enceintes mettront au monde des enfants de petite taille et de petit poids. Vingt ans plus tard, ces mêmes enfants, devenus adultes dans des conditions d'alimentation tout à fait correctes, mettront eux aussi au monde des enfants de petit poids.

L'environnement joue donc un rôle clé, surtout pendant les 1 000 premiers jours de l'enfant, depuis sa conception jusqu'à son deuxième anniversaire. Cette période est d'une importance vitale pour la santé et l'apparition des maladies de l'adulte en devenir. Il convient de promouvoir et de soutenir de meilleures pratiques nutritionnelles et alimentaires. L'intérêt d'une prévention précoce ne signifie pas qu'au terme de ces 1 000 jours le capital santé de l'enfant est scellé. Les mesures de prévention et les bonnes habitudes hygiéno-diététiques peuvent être utiles à tout âge car le processus n'est pas totalement irréversible. Cependant, plus l'intervention est précoce et plus elle est efficace pour optimiser la santé de l'enfant.

Annexes

Annexe 1. Glossaire

- **ANC :**

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont des valeurs de référence adaptées aux deux sexes, à chaque tranche d'âge et aux états physiologiques particuliers, comme celui de la grossesse. Ils permettent d'évaluer les risques d'insuffisance ou d'excès au sein d'une population. Ils sont fournis par des données cliniques, épidémiologiques et expérimentales, et représentent des apports optimaux qui permettraient de diminuer le risque de pathologies dégénératives. Ces valeurs sont de plus spécialement dédiées aux consommateurs français. Les ANC correspondent en général à *130% du besoin nutritionnel moyen*.

- **Besoins nutritionnels moyens :**

Les besoins nutritionnels moyens en nutriment sont définis comme « la quantité de ce nutriment nécessaire pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé, comprenant les besoins liés à l'activité physique et à la thermorégulation, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation ».

- **AJR :**

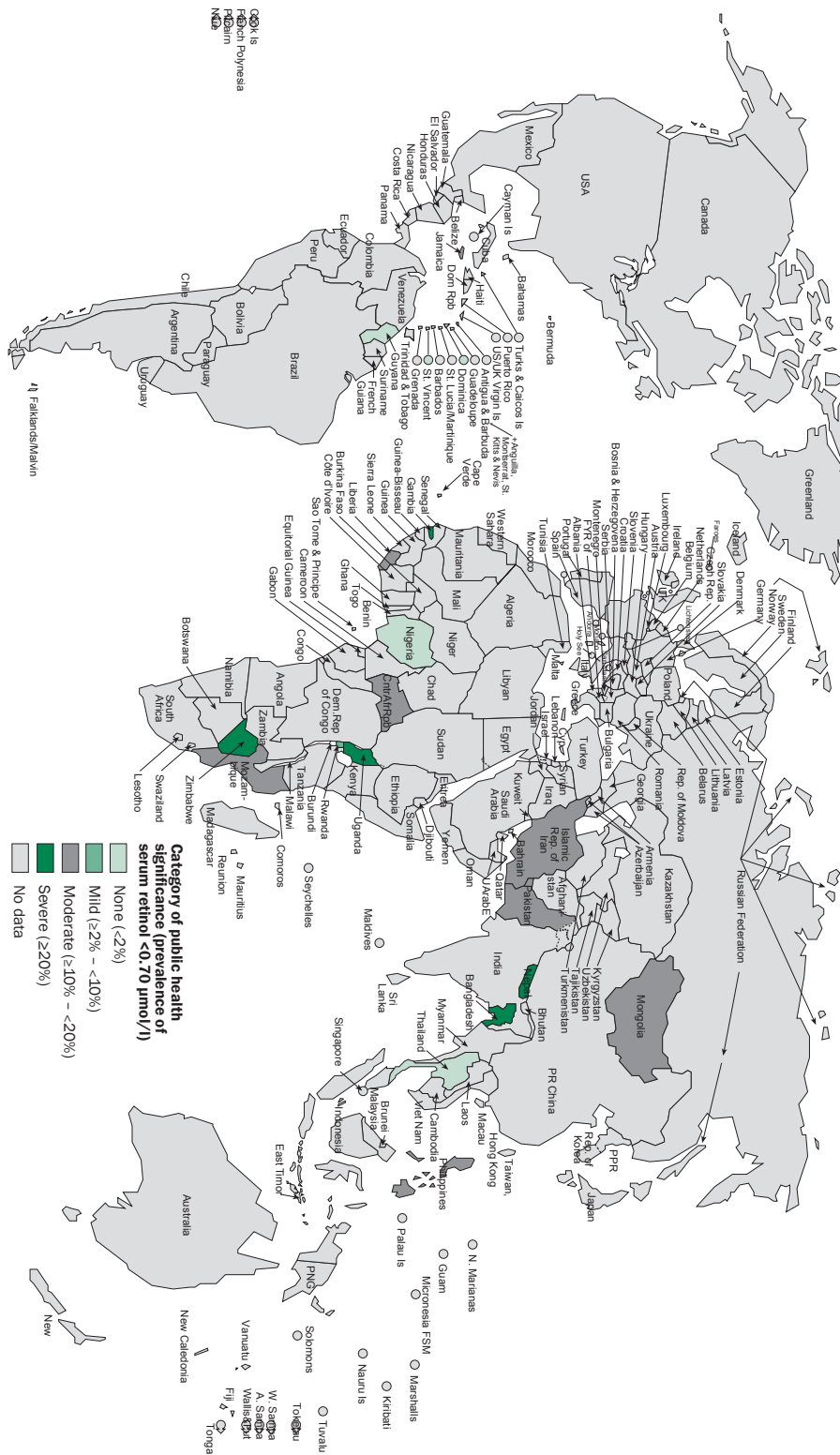
Les apports journaliers recommandés représentent la quantité suffisante des différents nutriments nécessaires à la couverture des besoins physiologiques. Il s'agit de normes internationales ne prenant en compte ni les caractéristiques des populations, ni les habitudes alimentaires. Il ne s'agit pas de recommandations nutritionnelles mais plutôt de repères nutritionnels généraux. Ces valeurs sont retrouvées sur les conditionnements des produits alimentaires dans le cadre de la mise en œuvre d'un étiquetage nutritionnel.

- **AQR :**

Les Apports Quotidiens Recommandés (AQR), ou encore **Doses Journalières Recommandées (DJR)** sont l'équivalent des **Recommended Dietary Allowances (RDA)** définies par les Etats-Unis. Ces valeurs sont très proches des AJR.

Annexe 3. Prévalence à l'échelle mondiale de la carence en vitamine A chez les femmes enceintes entre 1995-2005

Countries and areas with survey data: Pregnant women

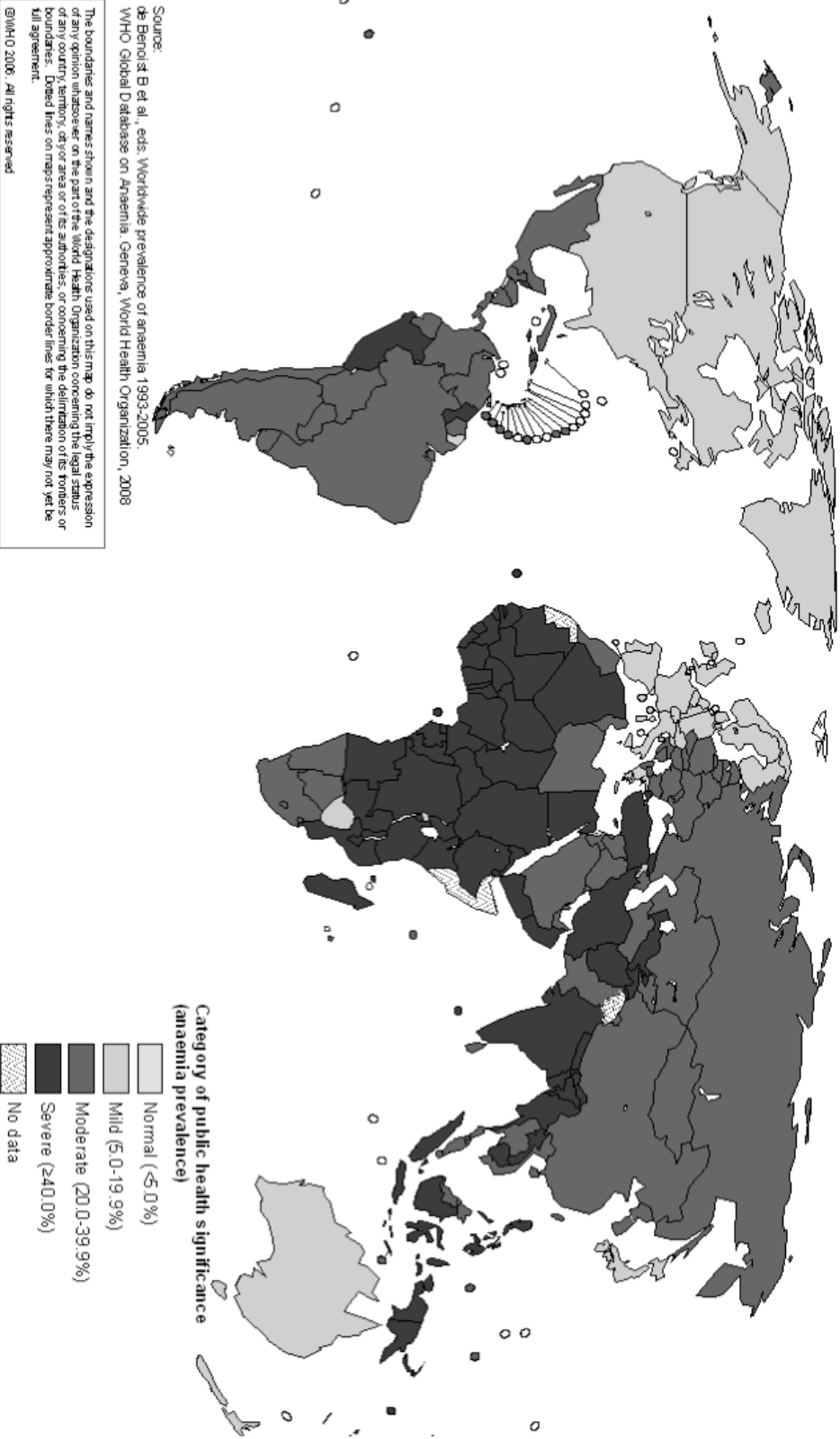


Annexe 4. Prévalence à l'échelle mondiale de l'anémie chez les femmes enceintes entre 1993-2005



Micronutrient Malnutrition Unit
Nutrition for Health and Development

**Anaemia as a public health problem by country:
Pregnant women**



Annexe 5. Conclusion de la commission de la transparence sur l'Uvédose® du 15 mai 2013

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16 avril 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les carences en vitamine D sont très fréquentes en France malgré la supplémentation systématique de l'enfant, particulièrement chez la femme enceinte ou qui allaite et le sujet âgé. Elles peuvent se compliquer, de rachitisme carenciel chez l'enfant pathologie rare et sévère qui entraîne douleurs, déformations osseuses et troubles de la croissance, d'ostéomalacie chez l'adulte entraînant douleurs et déformations osseuses, d'ostéoporose quand elle est associée à une carence des apports calciques.

- La vitamine D est selon les cas un traitement curatif ou préventif des carences en vitamine D.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- Il existe d'autres spécialités à base de vitamine D.
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par UVEDOSE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 6. Avis sur l'efficacité de la Spéciafoldine® lors de la commission de la transparence du 9 janvier 2013

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une recherche bibliographique qui a porté sur la prévention secondaire et primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN). Les principales publications concernant l'efficacité sont les suivantes :

- ▶ La méta-analyse de Blencowe¹ en 2010 a montré :
 - en prévention secondaire sur 3 études, une réduction des AFTN RR=0,30% (IC95% : 0,14 ; 0,65).
 - en prévention primaire, sur 8 études, une diminution des AFTN RR=0,63 (IC 95% : 0,48 ; 0,82).
- ▶ La méta-analyse Cochrane² de 2010 était une mise à jour de la méta-analyse citée dans l'avis de renouvellement d'inscription précédent. Elle a porté sur 5 études (1 étude de prévention primaire et 4 études de prévention secondaire) et 6 105 femmes. Sur l'ensemble de ces études, quelle que soit la dose utilisée, un effet protecteur de l'acide folique sur les AFTN a été retrouvé RR 0,28 (IC95% [0,15-0,52]).
- ▶ La méta-analyse de Imdad³ en 2011, sur les mêmes études que Blencowe, a montré les mêmes résultats sur la réduction des AFTN RR=0,30% (IC95% : [0,14-0,65]) avec la supplémentation médicamenteuse en acide folique. Elle a analysé de plus 11 études portant sur l'utilisation d'aliments enrichis en acide folique en montrant une réduction de 41% des AFTN en prévention primaire RR 0,59 ; IC95% [0,52-0,68]).
- ▶ Une étude cas témoins multicentrique a évalué l'efficacité de la supplémentation médicamenteuse en acide folique aux Etats-Unis sur le risque de d'AFTN⁴. Un total de 565 nouveau-nés a présenté une AFTN et 3 691 nouveau-nés ne présentaient aucune anomalie et constituait le groupe témoins. Les nouveau-nés ont été classés en 3 groupes selon le niveau de supplémentation en acide folique de la mère. Il n'a pas été démontré de diminution du risque d'AFTN liée à la supplémentation en acide folique. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats discordants avec ceux des méta-analyses : l'enrichissement en acide folique des aliments aux Etats-Unis, le faible nombre d'enfants inclus, les données déclaratives des mères quant à leur traitement en acide folique.

En conclusion, 3 méta-analyses récentes montrent l'efficacité de l'acide folique en prévention primaire et secondaire des AFTN. Une étude cas-témoins réalisée aux Etats Unis n'a pas confirmé cette efficacité.

Annexe 7. Conclusion de la commission de la transparence sur la Spéciafoldine® du 9 janvier 2013

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 février 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

▀ La non fermeture du tube neural (spina bifida) est une anomalie morphologique de gravité variable qui le plus souvent entraîne un handicap sévère et diminue l'espérance de vie.

La carence en acide folique peut être responsable d'une anémie.

▀ Ces spécialités entrent dans le cadre :

- d'un traitement préventif primaire ou secondaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural,
- d'un traitement curatif de la carence en acide folique.

▀ Il existe d'autres spécialités à base d'acide folique ayant ces indications.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

▀ Ces spécialités sont des traitements de première intention dans leurs indications.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPECIAFOLDINE reste important dans les indications de l'AMM.

Références bibliographiques

- [1] PERRIN A-É, SIMON C. Nutrition de la femme enceinte. Cahier de Nutrition et de Diététique. 2002, vol. 37, n°1, p. 59-64.
- [2] Bellet F., JOANNET B., MARSILLE F., et al. Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine. Actualités Pharmaceutiques. Octobre 2013, vol. 52, n°529, p. 18-25.
- [3] CHRISTIN-MAITRE S. Cycle menstruel. In : La Contraception en Pratique. Paris : Elsevier Masson, 2013, p. 3-8.
- [4] GRZEGORCZYK-MARTIN V., MAYENGA J.-M., KULSKI O., et al. Préparation endométriale chez les receveuses dans un programme de don d'ovocytes. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. Septembre 2012, vol. 40, n°9, p. 507-510.
- [5] ROBIN G., CATTEAU-JONARD S. Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In : Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Paris : Elsevier Masson, 2012, p. 63-79.
- [6] L'HERMINE-COULOMB A. Examen du placenta. EMC, Gynécologie-Obstétrique. Août 2005, vol. 2, n°3, p. 242-260.
- [7] ALSAT E., MALASSINE A., TARRADE A., et al. Le cytotrophoblaste humain, un casse-tête pour le biologiste. Médecine-sciences. 1999, vol. 15, n°11, p.1236-1243.
- [8] LANSAC J., SENTILHES L., GILLARD G., et al. Physiologie de la grossesse à terme et du travail. In : Pratique de l'accouchement (5^e édition). Paris : Elsevier Masson, 2011, p. 1-22.
- [9] MERVIEL P., CHALLIER J.-C., FOIDART J.-M., et al. Implantation et placentation, physiologie, pathologies et traitements. Paris : Masson, 2001, 372 p. (Précis de gynécologie-obstétrique)
- [10] NESSMANN C., LAROCHE J.-C. Atlas de pathologie placentaire. Paris : Masson, 2001, 156 p.

- [11] EVAÏN-BRION D. Hormones placentaires humaines. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Septembre 2002, vol. 16, n°3, p. 206-209.
- [12] FERRE F. Régulation de la circulation fœtale placentaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Juillet 2001, vol. 29, n°7-8, p. 512-517.
- [13] DONNELLY L., CAMPLING G. Functions of the placenta. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. Mars 2014, vol. 15, n°3, p. 136-139.
- [14] EVAÏN-BRION D., MALASSINE A. *Le placenta humain*. Paris : Lavoisier, 2010, 198 p.
- [15] LACROIX I. *Pharmacovigilance chez la femme enceinte : aspects maternel et néonatal (exemple de substance psychoactives)*. Thèse de doctorat en pharmacie. Toulouse : Université de Toulouse, 2009, 180 p.
- [16] ARMESSEN C., FAURE S. *La physiologie de la grossesse*. *Actualités Pharmaceutiques*. Juin 2009, vol. 48, n°486, p. 10.
- [17] LIMAL J.-M. *Endocrinologie périnatale*. Rueil-Malmaison : Doin, 2005, 413 p. (Progrès en pédiatrie, 18)
- [18] RIEUTORT M. *Physiologie animale : les grandes fonctions (2^e édition)*. Paris : Masson, 1999, 322 p.
- [19] MASCRET C. *Troubles fonctionnels mineurs de la grossesse et de l'allaitement : traitement homéopathique et conseils officinaux*. Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2011, 113 p.
- [20] CNGOF [Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français]. *Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. Risque anesthésiologique chez la femme*. Novembre 2006, vol. 2006, p. 245-250.
- [21] BEUVELOT C. *Prévention des risques lors de la grossesse durant l'exercice officinal*. Thèse d'exercice en pharmacie. Toulouse : Université de Toulouse, 2013, 179 p.

- [22] Comment mieux informer les femmes enceintes ? In : HAS [Haute Autorité de Santé]. [En ligne], 2005. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1762523/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes > (consulté le 15 mai 2014).
- [23] JACOVETTI C., REGAZZI R. Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. Médecine des Maladies Métaboliques. Septembre 2012, vol. 6, n°4, p. 279-287.
- [24] LEPERCQ J., BOILEAU P. Physiologie de la croissance fœtale. EMC, Gynécologie-Obstétrique. Août 2005, vol. 2, n°3, p. 199-208.
- [25] Le diabète gestationnel ou diabète de grossesse. In : Association Française des Diabétiques. [En ligne], 2011. Disponible sur : < <http://www.afd.asso.fr/diabete/gestationnel> > (consulté le 24 septembre 2014).
- [26] ANC 2001. Apports nutritionnels conseillés. Paris : Tec et Doc. Lavoisier, 2001, 650 p.
- [27] POTIER DE COURCY G., FRELUT M.-L., FRICKER J. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. Endocrinologie-Nutrition. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2003, 32 p.
- [28] ORSAL M. La grossesse et le post-partum, quels conseils à l'officine ? Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2012, 179 p.
- [29] BERTHELEMY S. Apports nutritionnels nécessaires chez la femme enceinte. Actualités Pharmaceutiques. Décembre 2011, vol. 50, n° 511, p.12-18.
- [30] SCHLIENGER J.-L. Etat des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte. Médecine des maladies Métaboliques. Octobre 2011, vol. 5, n°5, p. 521-532.
- [31] MEDART J. Manuel pratique de nutrition. L'alimentation préventive et curative (2^e édition). Bruxelles : De Boeck, 2009, 293 p.

- [32] Directives sur l'enrichissement des aliments en micronutriments. Partie II. In : OMS [Organisation Mondiale de la Santé]. [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/fr/> > (consulté le 26 septembre 2014).
- [33] Summary tables and maps on worldwide prevalence of anaemia. In : WHO [World Health Organization]. [En ligne], 2005. Disponible sur : < http://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status/en/ > (consulté le 26 septembre 2014).
- [34] Summary tables and maps on global prevalence of vitamin A deficiency 1995-2005. In : WHO. [En ligne], 2005. Disponible sur : < <http://www.who.int/vmnis/database/vitamina/status/en/> > (consulté le 26 septembre 2014).
- [35] Cibles mondiales 2025. In : OMS. [En ligne], 2014. Disponible sur : < http://www.who.int/nutrition/topics/nutrition_globaltargets2025/fr/ > (consulté le 26 septembre 2014).
- [36] À propos du VMNIS. In : OMS. [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://www.who.int/vmnis/fr/> > (consulté le 26 septembre 2014).
- [37] La nutrition avant et pendant la grossesse. Ressources pour les professionnels de santé. In : Mangerbouger.fr. [En ligne], 2014 Disponible sur : < <http://www.mangerbouger.fr/pro/sante/agir-20/nutrition-aux-differents-ages-de-la-vie/la-nutrition-avant-et-pendant-la-grossesse.html> > (consulté le 12 octobre 2014).
- [38] THOULON J.-M. Petits maux de la grossesse. EMC, Gynécologie-Obstétrique. Août 2005, vol. 2, n°3, p. 227-237.
- [39] EBOUE C., CARLIER-GUERIN C., DE LA SAYETTE V., GRALL J.-Y., et al. Une complication rare des vomissements gravidiques: l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Décembre 2006, vol. 35, n°8, p. 822-825.
- [40] DE JAEGER C., CHERIN P. Vitamine D : effets sur la santé. Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité. Décembre 2010, vol. 2, n°4, p.182-199.

- [41] VATAN A. La vitamine D : ses propriétés et son utilisation en médecine humaine. Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2011, 210 p.
- [42] MARCEAU-COLPART E. La supplémentation en vitamine D dans le suivi de grossesse normale en médecine générale. Thèse d'exercice en médecine. Paris : Université Pierre et Marie Curie, 2013, 45 p.
- [43] Rachitisme. In : Encyclopédie Larousse. [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/rachitisme/15712> > (consulté le 25 septembre 2014).
- [44] CHEVENE D. Vitamine D-25 (25-OH-vitamine D) [En ligne], 2004. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/61165/vitamine-d-25-25-oh-vitamine-d> > (consulté le 4 décembre 2014).
- [45] MALLET E. Vitamine D. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. Février 2014, vol. 27, n°1, p. 29-38.
- [46] LANG P.-O. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. Avril 2013, vol. 13, n°74, p.63-70.
- [47] LANDRIER J.-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cahiers de Nutrition et de Diététique [En ligne], 2013. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996014001229> > (consulté le 25 septembre 2014).
- [48] Directives sur l'enrichissement des aliments en micronutriments. Partie I. In : OMS. [En ligne], 2011. Disponible sur : < <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/fr/> > (consulté le 26 septembre 2014).
- [49] SOUBERBIELLE J.-C. Actualités sur la vitamine D. Cahiers de Nutrition et de Diététique. Avril 2013, vol. 48, n°2, p.63-74.
- [50] DE VERNEJOU M.-C. Métabolisme phosphocalcique lors de la grossesse et de la lactation. Revue du Rhumatisme. Septembre 2005, vol. 72, n°8, p. 695-697.

- [51] BUI T., CHRISTIN-MAITRE S. Vitamine D et grossesse. Annales d'Endocrinologie. Octobre 2011, vol. 72, p. 23-28.
- [52] CAVALIER E., SOUBERBIELLE J.-C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. Médecine Nucléaire. Janvier 2009, vol. 33, n°1, p. 7-16.
- [53] COURBEBASSE M. Vitamine D, de nombreux effets potentiels sur la santé. La Presse Médicale. Octobre 2013, vol. 42, n°10, p. 1332-1333.
- [54] SOUBERBIELLE J.-C., MARUANI G., COURBEBASSE M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale. Octobre 2013, vol. 42, n°10, p.1343-1350.
- [55] CORSET C., La supplémentation en vitamine D des femmes enceintes accouchant au chromorantin lanthenay : une prévalence inférieure à 50 % et des pratiques hétérogènes en lien avec des recommandations trop diverses voire caduques ? Thèse d'exercice en médecine. Orléans-Tours : Université François Rabelais, 2013, 95 p.
- [56] MARCEAU-COLPART E., La supplémentation en vitamine D dans le suivi de grossesse normale en médecine générale : intérêt et modalités. Thèse d'exercice en médecine. Paris : Université Pierre et Marie Curie, 2013, 45 p.
- [57] Utilité clinique du dosage de la vitamine D. In : HAS. [En ligne], 2013. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation?xtmc=&xtcr=2 > (consulté le 10 octobre 2014).
- [58] BENHAMOU C.-L., SOUBERBIELLE J.-C., CORTET B., et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. La Presse Médicale. Juillet 2011, vol. 40, n°7-8, p.673-682.
- [59] PERSONNE V., PARTOUCHE H., SOUBERBIELLE J.-C. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. La Presse Médicale. Octobre 2013, vol. 42, n°10, p.1334-1342.

- [60] BENACHI A., CORDIER A.-G., COURBEBASSE M. Vitamine D et grossesse. La Presse Médicale. Octobre 2013, vol. 42, n°10, p. 1377-1382.
- [61] Supplémentation en vitamine D pendant la grossesse pour la prévention et le traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie. In : OMS. [En ligne], 2011. Disponible sur : < http://www.who.int/elena/titles/vitamind_pregnancy/fr/index.html > (consulté le 23 septembre 2014).
- [62] CNGOF. Supplémentation au cours de la grossesse : recommandations pour la pratique clinique. Décembre 1997, 20 p.
- [63] INPES. Le guide nutrition pendant et après la grossesse. Septembre 2007, 52 p.
- [64] INPES. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Septembre 2007, 52 p.
- [65] MISTRETTA V.-I., DELANAYE P., CHAPELLE J.-P. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? La Revue de Médecine Interne. Octobre 2008, vol. 29, n°10, p. 815-820.
- [66] AUDRAN M., BRIOT K. Analyse critique du déficit en vitamine D. Revue du Rhumatisme. Mars 2010, vol. 77, n°2, p.139-143.
- [67] CORMIER C. Vitamine D et calcium. Revue du Rhumatisme. Septembre 2006, vol. 73, n°8, p. 846-851.
- [68] SOUBERBIELLE J.-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. Cahiers de Nutrition et de Diététique [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996014001254> > (consulté le 25 septembre 2014).
- [69] GUILLAND J.-C., LEQUEU B. L'encyclopédie des vitamines - Du nutriment au médicament - 3 volumes. Paris : Tec et doc, 2009, 2540 p.
- [70] LE MOEL G., SAVEROT-DAUVERGNE A., GOUSSON T., et al. Le statut vitaminique : Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique. Cachan : Em Inter, 1998, 550 p. (Collection Explorations fonctionnelles humaines).

- [71] Vitamine B9 ou acide folique. In : ANSES. [En ligne], 2014. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique> > (consulté le 3 octobre 2014).
- [72] Métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique. In : Hematocell.fr. [En ligne], 2011. Disponible sur : < <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/51-metabolisme-de-la-vitamine-b12-et-de-lacide-folique> > (consulté le 3 octobre 2014).
- [73] Nutrition humaine en Afrique tropicale. In : FAO [Food and Agriculture Organization). [En ligne], 2011. Disponible sur : < <http://www.fao.org/docrep/x0081f/X0081F0a.htm> > (consulté le 10 octobre 20014).
- [74] DURAND P., PROST M., BLACHE D. Déficiences en folates et pathologie cardiovasculaire. Revue Française des Laboratoires. Novembre, vol. 307, p. 45-54.
- [75] PEYRIN-BIROULET L., BARRAUD H., ANCEL D, et al. Métabolisme des folates et cancérogenèse colorectale. Gastroentérologie Clinique et Biologique. Juin 2004, vol. 28, n°6-7, Part 1, p. 582-592.
- [76] ZITTOUN J. Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. Avril 1992, vol. 7, n°2, p. 9-15.
- [77] AMMAR N., MARTINEZ ALMOYNA L., HUSSON H., et al. Révélation neurologique aiguë d'une avitaminose B12 par l'administration d'acide folique. Revue Neurologique. Avril 2005, vol. 161, n°4, p. 477-479.
- [78] FORGES T., PELLANDA H., DILIGENT C., et al. Les folates : quel impact sur la fertilité ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. Septembre 2008, vol. 36, n° 9, p. 930-939.
- [79] VIDAILHET M., BOCQUET A., BRESSON J.-L., et al. Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural : la question n'est toujours pas réglée. Archives de Pédiatrie. Juillet 2008, vol. 15, n°7, 1223-1231.

- [80] Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans les populations. In : OMS. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_RBC_folate/fr/ > (consulté le 4 décembre 2014).
- [81] Folates et désir de grossesse : informer et prescrire au bon moment. In : INPES. [En ligne], 2010. Disponible sur : < <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1430> > (consulté le 8 décembre 2015).
- [82] POULAIN P., CABARET A.-S. Anomalies de fermeture du tube neural. In: Bonneau LS, editor. Le diagnostic prénatal en pratique. Paris : Elsevier Masson, 2011, p. 131-141.
- [83] MANUS J.-M. Grossesse, folates, protection du fœtus. Revue Francophone des Laboratoires. Janvier 2012, n° 438, p. 18.
- [84] KHOSHNOOD B., BLONDEL B. Prévention des anomalies de fermeture du tube neural : Supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle ou fortification des produits alimentaires ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Décembre 2005, vol. 34, n°8, p. 735-737.
- [85] LONG G., Les carences en vitamines B dans le couple : impact sur la survenue de fausses-couches. Diplôme d'état de sage-femme. Strasbourg : Université Strasbourg, 2013, 68 p.
- [86] CUVEX-COMBAZ A.-C. Pathologies courantes à l'officine au cours de la grossesse. Thèse d'exercice en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier, 2011, 162 p.
- [87] Projet de grossesse: informations, messages de prévention, examens à proposer. In : HAS. [En ligne], 2009. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr> > (consulté le 12 janvier 2015).
- [88] Société française de pédiatrie (Comité de nutrition). Acide folique et grossesse. Archives de Pédiatrie. Février 1995, vol. 2, n°2, p. 173-181.

- [89] Recommandations pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. In : DGS. [En ligne], août 2000. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr> > (consulté le 10 février 2015).
- [90] Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non). In : LECRAT [Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes]. [En ligne], 2014. Disponible sur : < http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=884 > (consulté le 10 février 2015).
- [91] Base de données publique des médicaments. In : ANSM [Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé]. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> > (consulté le 10 février 2015).
- [92] VIVIEN M., Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D. Thèse d'exercice en médecine. Angers : Université d'Angers, 2013, 92 p.
- [93] GIRARDET J.-P., BOCQUET A., BRESSON J.-L., et al. Le programme national nutrition santé (PNNS) : quels effets sur la santé des enfants ? Archives de Pédiatrie. Janvier 2009, vol. 16, n°1, p. 3-6.
- [94] COLLOQUE DU PNNS (12 décembre 2007, Paris). Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Institut de veille sanitaire, 2006. 74 p.
- [95] Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport Juin 2014. In : ANSM. [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/> > (consulté le 5 mars 2015).
- [96] Analyse des ventes de médicaments en France en 2012. Rapport Juillet 2013. In : ANSM. [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/> > (consulté le 5 mars 2015).
- [97] Commission de la transparence avis 15 mai 2013. In : HAS. [En ligne], 2013. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr> > (consulté le 20 février 2015).

- [98] Commission de la transparence avis 20 février 2008. In : HAS. [En ligne], 2008. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr> > (consulté le 20 février 2015).
- [99] Commission de la transparence avis 9 janvier 2013. In : HAS. [En ligne], 2013. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr> > (consulté le 20 février 2015).
- [100] Commission de la transparence avis 28 mai 2008. In : HAS. [En ligne], 2008. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr> > (consulté le 20 février 2015).
- [101] Commission de la transparence avis 9 mai 2012. In : HAS. [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr> > (consulté le 20 février 2015).
- [102] Ergynatal. In : Laboratoire Nutergia. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.nutergia.com> > (consulté le 15 janvier 2015).
- [103] Fémibiane conception. In : Laboratoire Pileje. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.pileje-micronutrition.fr/>> (consulté le 15 janvier 2015).
- [104] Fémibion métafolin. In : Laboratoire Merck. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.gammefemibion.fr/les-solutions/produit/femibion-grossesse-metafolin.html> > (consulté le 15 janvier 2015).
- [105] Gynéfam. In : Laboratoire Effik. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.effik.fr/main.php?nav=11&PHPSESSID=ebaef50586ab30c0fd44b727c4834500> > (consulté le 15 janvier 2015).
- [106] Oligobs grossesse oméga 3. In : Laboratoire CCD. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.laboratoire-ccd.fr/category/nos-produits/oligobs> > (consulté le 15 janvier 2015).
- [107] Prenatal nutrients. In : Laboratoire Solgar. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.solgar.fr> > (consulté le 15 janvier 2015).
- [108] Suvéal grossesse. In : Densmore laboratoire. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.densmore.mc/p/grossesse> > (consulté le 15 janvier 2015).

- [109] Sérénité grossesse. In : Synergia laboratoire. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.synergiashop.com/nutritherapie/19-serenite-grossesse.htm> > (consulté le 15 janvier 2015).
- [110] Élévit. In : Laboratoire Bayer. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.bayer.fr> > (consulté le 15 janvier 2015).
- [111] Laboratoire NUTERGIA. Vitamines et minéraux de la maternité. 2014, 5 p.
- [112] Croquer la vie dans son assiette. Bien manger en attendant bébé. In : IEDM [Institut Européen de Diététique et de Micronutrition]. [En ligne], 2007. Disponible sur : < <http://www.iedm.asso.fr/Collection-des-Croquer-la-vie-7> > (consulté le 3 février 2015).

Table des matières

Table des abréviations	9
Introduction.....	12
1. La femme enceinte et ses besoins.....	13
1.1. La grossesse	13
1.1.1. Généralités	13
1.1.2. Les phases de la grossesse.....	13
1.1.3. La physiologie de la reproduction.....	16
1.1.3.1. Formation d'un nouvel organe : le placenta	16
1.1.3.1.1. L'implantation	17
1.1.3.1.2. Développement des villosités choriales.....	18
1.1.3.1.3. La circulation du placenta.....	20
1.1.3.1.4. Les fonctions placentaires	22
1.1.3.2. Les hormones placentaires humaines.....	23
1.1.3.2.1. Les hormones stéroïdes	23
1.1.3.2.2. Les hormones protéiques ou polypeptidiques	24
1.1.4. Les modifications physiologiques.....	26
1.1.4.1. Les principales modifications de l'organisme maternel	26
1.1.4.1.1. Le gain pondéral.....	26
1.1.4.1.2. Les modifications cardiovasculaires et hémodynamiques.....	28
1.1.4.1.3. L'adaptation du système respiratoire.....	29
1.1.4.1.4. Les modifications digestives.....	29
1.1.4.1.5. Les modifications endocriniennes	29
1.1.4.2. L'adaptation métabolique	30
1.2. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte	32
1.2.1. Les besoins énergétiques	33
1.2.2. Les besoins « classiques » en macronutriments.....	33
1.2.2.1. Les besoins glucidiques	33
1.2.2.2. Les besoins lipidiques	34
1.2.2.3. Les besoins protéiques.....	34
1.2.3. Les besoins « spécifiques » en micronutriments.....	35
1.2.3.1. Les compléments à conseiller systématiquement.....	35
1.2.3.1.1. La vitamine B9, folates ou acide folique	35
1.2.3.2. Les compléments à conseiller en cas de carence.....	36
1.2.3.2.1. Le fer	36
1.2.3.2.2. La vitamine D.....	38
1.2.3.2.3. L'iode	39
1.2.3.2.4. Le calcium	40
1.2.3.3. Les compléments n'ayant pas démontré leur intérêt.....	41
1.2.3.3.1. Le magnésium	41
1.2.3.3.2. Le zinc	42
1.2.3.3.3. La vitamine C.....	43
1.2.3.3.4. La vitamine E ou Tocophérol.....	44
1.2.3.3.5. La vitamine K.....	45
1.2.3.3.6. Les vitamines du groupe B	46
1.2.3.4. Les compléments pouvant avoir des effets tératogènes	50
1.2.3.4.1. La vitamine A.....	50
1.2.4. Le statut vitaminique durant la grossesse	53
1.2.4.1. Les limites des ANC	53
1.2.4.2. Les disparités nutritionnelles dans le monde.....	54
1.3. Surveillance nutritionnelle pendant la grossesse	57
1.3.1. Grossesse classique	57
1.3.2. Grossesse chez des femmes enceintes appartenant à des « groupes à risque ..	58
2. Les vitamines et la grossesse : intérêt pour la vitamine D et la vitamine B9	61

2.1. Généralités	61
2.1.1. Définition d'une vitamine	61
2.1.2. Classification	61
2.2. La vitamine D	63
2.2.1. Historique et origine	63
2.2.2. Structure chimique	65
2.2.3. Le métabolisme	66
2.2.3.1. Sources de vitamine D	66
2.2.3.2. Les particularités du métabolisme phosphocalcique chez la femme enceinte	71
2.2.4. Les effets de la vitamine D	72
2.2.4.1. Effets « classiques » ou endocrines	72
2.2.4.2. Effets « non classiques » ou intracrines	73
2.2.5. Le statut vitaminique D	76
2.2.5.1. Les valeurs de référence	76
2.2.5.2. Le dosage	77
2.2.5.3. L'hypovitaminose D	79
2.2.5.3.1. Prévalence	79
2.2.5.3.2. Facteurs de risque	80
2.2.5.3.3. Conséquences cliniques chez la mère	81
2.2.5.3.4. Conséquences cliniques chez le nourrisson	83
2.2.6. La supplémentation en vitamine D lors de la grossesse	83
2.2.6.1. Recommandations	84
2.2.6.1.1. Collège national des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF)	84
2.2.6.1.2. HAS	85
2.2.6.1.3. PNNS	85
2.2.6.1.4. Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)	86
2.2.6.2. Supplémentation en D2 ou en D3 ?	87
2.2.6.3. Respect des doses	88
2.2.6.4. Vitamine D et interactions médicamenteuses	89
2.3. La vitamine B9	90
2.3.1. Historique et origine	90
2.3.2. Structure chimique	91
2.3.3. Métabolisme et rôle physiologique des folates	92
2.3.3.1. Source de vitamine B9	92
2.3.3.2. Le métabolisme	93
2.3.3.3. Le rôle physiologique des folates	95
2.3.4. Le statut vitaminique B9	97
2.3.4.1. Les valeurs de références	97
2.3.4.2. Le dosage	98
2.3.4.3. L'hypovitaminose B9	99
2.3.4.3.1. Prévalence	99
2.3.4.3.2. Facteurs de risques	100
2.3.4.3.3. Conséquences cliniques chez la mère	100
2.3.4.3.4. Conséquences cliniques chez le nourrisson	101
2.3.5. La supplémentation en vitamine B9 lors de la grossesse	103
2.3.5.1. Recommandations	103
2.3.5.1.1. Société française de pédiatrie	104
2.3.5.1.2. CNGOF	104
2.3.5.1.3. Direction générale de la santé	105
2.3.5.1.4. HAS	105
2.3.5.1.5. PNNS	106
2.3.5.2. Respect des doses	108
2.3.5.3. Interactions médicamenteuses	109

3. Les vitamines à l'officine	110
3.1. La vitamine D	110
3.1.1. Les suppléments vitaminiques D pour la femme enceinte	110
3.1.2. L'Uvédose®	115
3.1.2.1. Quelques données du marché de l'Uvédose® en France	115
3.1.2.2. Fiche conseil Uvédose®	118
3.2. La vitamine B9	122
3.2.1. Les suppléments vitaminiques B9 pour la femme enceinte	122
3.2.2. La Spéciafoldine®	124
3.2.2.1. Quelques données du marché de la Spéciafoldine® en France	124
3.2.2.2. Fiche conseil Spéciafoldine®	126
3.3. Les compléments multivitaminiques	128
3.3.1. Fiches conseils concernant les compléments multivitamines	132
3.4. Fiche conseil concernant l'alimentation avant et pendant la grossesse	134
3.4.1. Les conseils nutritionnels	134
3.4.2. Les aliments à consommer préférentiellement	139
Conclusion	143
Références bibliographiques	152
Table des annexes	169
Table des illustrations	167
Table des tableaux	168

Table des illustrations

Figure 1 : Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement ...	15
Figure 2 : Schéma du placenta	18
Figure 3 : Représentation schématique de la villosité chorale humaine	19
Figure 4 : La circulation et les échanges fœto-maternels	21
Figure 5 : Les concentrations plasmatiques hormonales au cours de la grossesse	25
Figure 6 : Relation entre les quantités de micronutriments ingérés et leurs effets potentiels sur la santé.....	32
Figure 7 : Structure chimique de la vitamine D2 et de la vitamine D3	65
Figure 8 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D	69
Figure 10 : Métabolisme cellulaire des folates et de la vitamine B12	94
Figure 11 : Arbre décisionnel concernant la supplémentation en acide folique	107
Figure 12 : Ventes unitaires d'Uvédose® de 2005 à 2011	115
Figure 13 : Répartition des ventes d'Uvédose® par prescripteurs en 2012.....	117

Table des tableaux

Tableau I : Recommandations relatives au gain pondéral au cours de la grossesse	27
Tableau II : Composition du gain pondéral chez une femme de référence ayant pris 12 kg au cours de la grossesse et donné naissance à un enfant de 3,3 kg	27
Tableau III : Les ANC en éléments minéraux et en vitamines pour la population française ..	52
Tableau IV : Principales sources alimentaires en vitamine D	67
Tableau V : Tissus cibles et effets biologiques de la vitamine D	75
Tableau VI : Les valeurs de référence en vitamine D	76
Tableau VII : Prescriptions des dosages de vitamine D en 2011.....	78
Tableau VIII : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D	80
Tableau IX : Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans tous les groupes d'âges	98
Tableau Xa: Les différentes suppléments en vitamine D3 existant sur le marché pour la femme enceinte.....	111
Tableau Xb: Les différentes suppléments en vitamine D3 existant sur le marché pour la femme enceinte.....	112
Tableau XI : Les différentes suppléments en vitamine D2 existant sur le marché pour la femme enceinte.....	113
Tableau XII : Les spécialités les plus vendues en 2013 (en quantité)	116
Tableau XIIIa : Les différentes suppléments en vitamine B9 existant sur le marché pour la femme enceinte	122
Tableau XIIIb : Les différentes suppléments en vitamine B9 existant sur le marché pour la femme enceinte	123
Tableau XIVa : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte ...	128
Tableau XIVb : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte ...	129
Tableau XIVc : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte ...	130
Tableau XIVd : Les compléments multivitaminiques du marché pour la femme enceinte ...	131
Tableau XVa : Les repères de consommations (les règles à respecter)	135
Tableau XVb : Les repères de consommations (les règles à respecter)	136
Tableau XVIa : Les repères de consommations (les conduites à éviter)	137
Tableau XVIb : Les repères de consommations (les conduites à éviter)	138
Tableau XVII : Teneur de certains aliments en folates et en vitamine D	139

Table des annexes

Annexe 1. Glossaire	145
Annexe 2. Prévalence à l'échelle mondiale de la cécité nocturne chez les femmes enceintes dans les populations à risque de carence en vitamine A entre 1995-2005.....	146
Annexe 3. Prévalence à l'échelle mondiale de la carence en vitamine A chez les femmes enceintes entre 1995-2005	147
Annexe 4. Prévalence à l'échelle mondiale de l'anémie chez les femmes enceintes entre 1993-2005	148
Annexe 5. Conclusion de la commission de la transparence sur l'Uvédose® du 15 mai 2013	149
Annexe 6. Avis sur l'efficacité de la Spéciafoldine® lors de la commission de la transparence du 9 janvier 2013.....	150
Annexe 7. Conclusion de la commission de la transparence sur la Spéciafoldine® du 9 janvier 2013.....	151

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Vitamines et grossesse : intérêt de la supplémentation ciblée en vitamine D et vitamine B9

Résumé :

L'organisme maternel subit de nombreuses modifications anatomiques et physiologiques au cours de la gestation. Certaines adaptations métaboliques s'opèrent afin de permettre un bon développement et une bonne croissance de l'embryon puis du fœtus. Pour quelques nutriments et dans certaines situations, ces changements accompagnés d'une alimentation diversifiée ne suffisent pas à assurer une couverture correcte des besoins de chacun.

La question de la supplémentation se pose alors. Doit-on supplémenter de façon systématique les femmes enceintes en vitamines ? En France, de nombreuses recommandations sont émises par les autorités, parfois de manière un peu floue.

Depuis plusieurs années, la vitamine D est reconnue comme une pré-hormone indispensable au maintien d'une bonne santé musculosquelettique. Quels sont les effets d'une supplémentation vitaminique D chez la femme enceinte et est-elle vraiment indispensable ?

L'acide folique est prescrit systématiquement chez une femme dès son désir de grossesse. Au contraire de la vitamine D, ses effets bénéfiques semblent plus admis par les études. Quel est le réel intérêt de cette supplémentation pour la mère et l'enfant ? L'alimentation ne peut-elle pas fournir les apports nécessaires en folates ?

La supplémentation en vitamine D et vitamine B9 doit répondre à un besoin individuel et il est indispensable que leur prescription soit faite par un médecin ou une sage femme.

De nombreux compléments multivitaminiques pour femme enceinte existent sur le marché et sont vendus en officine. Leur utilisation est-elle vraiment justifiée ? Un risque d'excès vitaminique n'est-il pas encouru ? A l'exception de cas particuliers, aucune donnée n'a établi l'intérêt d'une supplémentation vitaminique en dehors de celle en vitamine D et d'une vitamine B9 au moment de la grossesse.

Mots-clés :

Grossesse – Vitamine D – Calcitriol – Acide folique – Folates – Statut vitaminique – Alimentation