



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Conséquences obstétricales et néonatales d'un déficit en vitamine
B12 et de sa supplémentation en cours de grossesse**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2024 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Pauline DEGODET**

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Asseseurs :

Madame le Docteur Yasmine OULD HAMOUD

Madame le Docteur Karine MENTION

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ATCD	Antécédent
AVB	Accouchement voie basse
CHU	Centre hospitalier universitaire
ENP	Enquête nationale périnatale
HELLP	Hémolyse, thrombopénie et cytolyse hépatique
HPP	Hémorragie du post-partum
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
IPP	Inhibiteur de pompe à protons
N	Effectif
NA	Non applicable
OMS	Organisation mondiale de la santé
PC	Périmètre crânien
RCH	Recto-colite hémorragique
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaines d'aménorrhée
USIN	Unité de soins intensifs ou réanimation néonatale

Table des matières

Avertissement	2
Abréviations	3
Résumé	5
Introduction	7
Matériel et méthodes	11
Sélection des patientes.....	11
Objectifs	11
Données recueillies	12
Analyses statistiques.....	13
Résultats	14
I – Caractéristiques des patientes	15
II – Comparaison des groupes avec et sans déficit en vitamine B12 durant la grossesse, le post-partum et sur l’issue néonatale	19
1) Déroulement de la grossesse et conséquences.....	19
2) Post-partum	21
3) Issues néonatales.....	21
III – Comparaison, au sein du groupe avec déficit, selon l’existence ou non d’une supplémentation en vitamine B12	22
1) Déroulement de la grossesse et conséquences.....	23
2) Issues néonatales.....	24
Discussion	26
Résultats principaux.....	26
Comparaison avec la littérature.....	26
Forces et limites.....	30
Conclusion	33
Bibliographie	34
Annexes	37

Résumé

Introduction

Les besoins journaliers en vitamine B12 augmentent pendant la grossesse. Un déficit pendant la grossesse pourrait impacter la fonction placentaire, la croissance fœtale, favoriser certaines pathologies obstétricales ou encore influencer sur le développement ultérieur de l'enfant. L'objectif de l'étude était d'observer l'impact d'un déficit en vitamine B12 et de sa supplémentation sur le déroulement de la grossesse, les pathologies obstétricales les plus fréquentes et les caractéristiques néonatales.

Matériel et méthodes

Une étude rétrospective a été réalisée à la maternité Jeanne de Flandre de Lille de juillet 2021 à juillet 2022 incluant toutes les femmes enceintes ou qui avaient accouché depuis moins de 40 jours ayant eu un dosage sérique de vitamine B12. Elles ont été réparties en 2 groupes (avec ou sans déficit en vitamine B12) selon le seuil de 0,2 ng/ml. Les caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales ont été recueillies et comparées entre les deux groupes et également selon l'existence d'une supplémentation ou non.

Résultats

Le groupe avec déficit était composé de 357 femmes contre 88 dans le groupe sans déficit. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les issues obstétricales et néonatales. En revanche, au sein du groupe avec déficit, on observait de manière significative plus de pré-éclampsies, plus de malformations fœtales et plus d'hémorragies du post-partum chez les patientes n'ayant pas eu de supplémentation en vitamine B12 versus les patientes ayant été supplémentées avec respectivement 14,7% versus 3,7% ($p < 0,001$), 11,9%

versus 5,3% ($p=0,028$) et 26,4% versus 16,8% ($p=0,039$). De même, concernant les issues néonatales, on retrouvait significativement plus de scores d'Apgar inférieurs à 7 et davantage de transferts en unité de soins intensifs ou réanimation néonatale chez les patientes avec déficit et non supplémentées versus celles supplémentées avec respectivement 7,5% versus 1,7% ($p=0,010$) et 17.3% versus 9,7% ($p=0,045$).

Conclusion

L'absence d'identification de conséquences obstétricales et néonatales d'un déficit en vitamine B12 dans notre étude suggère de ne pas changer les pratiques actuelles de dosage de la vitamine B12 maternelle au cours de la grossesse. Cependant, lorsqu'un déficit en vitamine B12 est mis en évidence, sa supplémentation semble primordiale.

Introduction

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine, est une vitamine essentielle pour le bon fonctionnement de notre organisme. La vitamine B12 se trouve dans les aliments d'origine animale, par exemple la viande, le poisson, les produits laitiers, les œufs...

(1) Une fois ingérée et libérée des protéines animales par digestion chlorhydropeptique, elle se lie au facteur intrinsèque ayant été produit par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Ce complexe vitamine B12 – facteur intrinsèque se fixe au niveau de récepteurs situés dans l'iléon permettant la dégradation du facteur intrinsèque et la libération de la vitamine B12 dans l'entérocyte pour ensuite passer dans la circulation sanguine où elle sera transportée par l'haptocorrine (70-75%) ou la transcobalamine (20-25%) (2,3). La vitamine B12 sera ensuite utilisée par les cellules ou alors stockée dans le foie. La forme biologiquement active est celle liée à la transcobalamine (3). L'intégrité de l'estomac et de l'iléon sont donc indispensables à l'absorption de la vitamine B12.

Elle joue un rôle essentiel dans la synthèse d'ADN, la régulation épigénétique, c'est une source d'énergie dans les mitochondries, permet l'érythropoïèse dans la moelle osseuse, et enfin permet la synthèse de myéline et le maintien des axones neuronaux (4,5). Pour cela, elle joue principalement le rôle de donneur de méthyl dans le métabolisme du cycle du carbone, et est étroitement liée aux folates (6,7). Elle permet la reméthylation de l'homocystéine en méthionine et en parallèle de cela le 5-méthyl-tétrahydrofolate est converti en tétra-hydrofolate. Un déficit entraînera alors à la fois une hyperhomocystéinémie et d'autre part le 5-méthyl-tétrahydrofolate sera piégé. Les

cellules seront privées de folate aboutissant à une moindre synthèse d'ADN et de réparation de celui-ci (6–10).

Dans le monde, la prévalence du déficit en B12 oscille entre 19 et 29% (11). Le stock corporel, notamment hépatique, en vitamine B12 chez l'individu non carencé est tel que si un défaut d'apport ou d'absorption apparaît, les premiers symptômes d'un déficit ne peuvent se manifester que plusieurs années après (1,3).

Les causes de déficit en vitamine B12 sont principalement un défaut d'apport, retrouvé surtout dans les populations avec régime végétarien ou végétal, et parfois un défaut d'absorption comme l'on peut voir dans les suites d'une chirurgie bariatrique, chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de la maladie de Biermer (maladie auto-immune avec des anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque) (3,12). Enfin, certains médicaments comme la metformine ou les inhibiteurs de pompe à protons par exemple peuvent également être responsables de son déficit (2,13).

Le traitement d'un déficit en vitamine B12 repose sur la supplémentation. La voie parentérale est privilégiée lors des déficits sévères, la voie orale ou sublinguale est généralement utilisée dans les autres cas (2).

Lors de la grossesse, la demande augmente pour répondre aux besoins du développement fœtal. Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2004, les besoins journaliers sont de 2,4 µg par jour, majorés à 2,6 µg par jour pendant la grossesse et 2,8 µg par jour pendant l'allaitement pour faire face à l'augmentation des besoins (14).

Un déficit en vitamine B12 pendant la grossesse pourrait augmenter le risque de défaut de fermeture du tube neural (4,9,15) et de fausses couches spontanées précoces (16). En cours de grossesse, l'hyperhomocystéinémie va entraîner un stress oxydatif responsable d'un dysfonctionnement endothélial, pouvant alors impacter la fonction placentaire et la croissance foetale (6,9). Des études ont ainsi montré un lien entre déficit en vitamine B12 et risque augmenté de pré-éclampsie (17), de petit poids pour l'âge gestationnel ou de retard de croissance (9). D'autres conséquences ont été mises en évidence comme un risque augmenté de diabète gestationnel (18,19) et d'accouchement prématuré (20). Concernant les enfants issus de mères ayant présenté un déficit en vitamine B12, ils seraient plus à risque de présenter des retards neuro-développementaux (21,22), des troubles métaboliques et auraient une susceptibilité aux maladies chroniques (23).

Cependant, les résultats d'autres études ne retrouvent pas ces conséquences d'un déficit en vitamine B12, ou les discutent (24,25).

En présence d'un déficit vitaminique, quel qu'il soit, l'attitude naturelle est de compléter en cette vitamine. Cela permettrait donc logiquement de pallier ses éventuelles conséquences. Actuellement, la vitamine B12 ne fait pas partie des suppléments recommandés chez la femme enceinte par l'OMS ni par la Haute Autorité de Santé en France, contrairement aux folates (vitamine B9) (26,27). Aux Etats-Unis, 25 µg par jour de vitamine B12 pourraient être recommandés mais avec un niveau de preuve faible et des recherches plus approfondies nécessaires (28).

D'après une revue de la Cochrane (29), incluant 609 patientes issues de 3 essais contrôlés randomisés avec pour but d'évaluer l'effet d'une supplémentation orale en

vitamine B12 pendant la grossesse sur la santé maternelle et infantile, les effets de la supplémentation sur les conséquences de la grossesse restent incertains, par exemple sur le faible poids de naissance ou sur l'accouchement prématuré ou encore sur le développement des enfants. Leurs résultats ne permettent ainsi pas de conclure de manière certaine quant aux bénéfices de la supplémentation en vitamine B12 du fait du faible nombre d'essais et de données limitées. Par ailleurs, ces essais avaient été menés dans des populations à revenu faible et intermédiaire et le dosage de la supplémentation en vitamine B12 était inconstant (entre 5 et 250 µg/j) tout comme la durée de supplémentation.

Dans la littérature, la plupart des études sur le déficit en vitamine B12 et la grossesse ont été réalisées dans des populations issues de pays en voie de développement, notamment en Asie. Les cultures et les revenus étant différents des populations européennes et développées, il semblait intéressant de faire une étude en France.

Ainsi, l'objectif de notre étude était d'observer l'impact d'un déficit en vitamine B12 et de sa supplémentation sur le déroulement de la grossesse, les pathologies obstétricales les plus fréquentes et les caractéristiques néonatales dans une population française.

Matériel et méthodes

Une étude rétrospective a été réalisée à la maternité Jeanne de Flandre du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille de juillet 2021 à juillet 2022. Une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés a été faite.

Sélection des patientes

Toutes les patientes ayant eu un dosage de vitamine B12 au CHU de Lille durant la période d'étude et qui étaient enceintes ou qui avaient accouché depuis moins de 40 jours au moment du prélèvement étaient incluables dans l'étude. Etaient exclues les patientes avec une grossesse multiple, celles ayant bénéficié d'une interruption médicale de grossesse (IMG) pour raison maternelle et celles dont les données du dossier obstétrical n'étaient pas accessibles lors de l'étude.

En se basant sur les normes du CHU de Lille, si le dosage sérique de vitamine B12 était inférieur à 0,2 ng/ml alors les patientes étaient considérées comme ayant un déficit en vitamine B12. Si le dosage sérique de vitamine B12 était supérieur ou égal à 0,2 ng/ml alors les patientes étaient considérées comme n'ayant pas de déficit en vitamine B12. Pour les patientes ayant eu plusieurs dosages sur cette période, la valeur la plus faible était retenue.

Objectifs

L'objectif primaire était de comparer le groupe sans déficit en vitamine B12 et le groupe avec déficit en vitamine B12 sur les caractéristiques de la grossesse, son déroulé et les conséquences obstétricales. Le même type de comparaison a été effectué sur le plan néonatal.

L'objectif secondaire était, parmi les patientes ayant un déficit en vitamine B12, de comparer celles avec et sans supplémentation sur les conséquences obstétricales et néonatales.

Données recueillies

Le dossier obstétrical a été étudié afin de recueillir les caractéristiques des patientes et les facteurs de risque connus de déficit en vitamine B12. Etaient relevés également leurs antécédents obstétricaux, les informations sur la grossesse actuelle, son déroulé (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, diabète gestationnel, cholestase gravidique, rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré, HELLP syndrome [hémolyse, thrombopénie et cytolyse hépatique], troubles de la coagulation, prise de certains traitements pendant la grossesse, malformation fœtale, IMG, retard de croissance intra-utérin [RCIU]).

Au niveau biologique, en plus du dosage sérique de la vitamine B12 et de son moment de prélèvement, la présence d'une anémie était recherchée (définie par une hémoglobine inférieure à 11,0 g/dl). Etaient relevées l'hémoglobine en début de grossesse et celle au moment du dosage de la vitamine B12, la ferritinémie et le dosage sérique de vitamine B9. L'existence d'une éventuelle supplémentation en fer, vitamine B12 et/ou vitamine B9 était notée.

Enfin, les caractéristiques de l'accouchement (terme d'accouchement, nécessité d'un déclenchement, voie d'accouchement, hémorragie du post-partum [HPP], transfusion sanguine) étaient relevées comme celles du nouveau-né (Apgar à 5 min, pH artériel, poids de naissance, poids inférieur au 10^{ème} percentile selon OMS, taille de naissance, périmètre crânien de naissance, transfert en unité de soins intensifs ou réanimation néonatale [USIN]).

Concernant le post-partum, le type d'allaitement, l'existence d'une prescription de supplémentation en fer, en vitamine B12, en vitamine B9 ont également été relevés.

Sur le plan pédiatrique, l'analyse du dossier informatisé de chaque enfant a permis de voir s'ils avaient bénéficié d'un suivi ultérieur au CHU, mais aussi si, au cours d'une consultation ou d'un passage aux urgences, étaient notées comme données le poids, la taille, le périmètre crânien, le type d'allaitement à 6 et 9 mois, si la diversification avait déjà été débutée à 6 mois et à 9 mois ou s'il y avait un refus, s'il existait des difficultés à la prise des biberons et enfin l'âge d'acquisition de la tenue assise.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage.

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne, d'écart-type, de médiane, de quartiles, de minimum, de maximum, d'effectifs et de données manquantes.

Les comparaisons de 2 groupes ont été réalisées à partir de différents tests. Pour les variables qualitatives ont été utilisés le test du Khi² ou le test de Fisher, dans le cas où les effectifs théoriques n'étaient pas supérieurs à 5. En ce qui concerne les variables quantitatives, le test de Student a été effectué, sauf dans le cas où la distribution de la variable n'était pas normale, un test de Mann Whitney Wilcoxon a été réalisé.

Les tests ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%, à l'aide du logiciel SAS.

Résultats

Entre juillet 2021 et juillet 2022, 618 patientes ont eu au moins un dosage de leur taux sérique de vitamine B12. Dans 499 cas, celui-ci était $< 0,2$ ng/ml et dans 119 cas, il était \geq à $0,2$ ng/ml. Après application des critères d'exclusion, le groupe de patientes présentant un déficit en vitamine B12 était au final composé de 357 patientes et il y avait 88 patientes dans le groupe sans déficit en vitamine B12. (Figure 1)

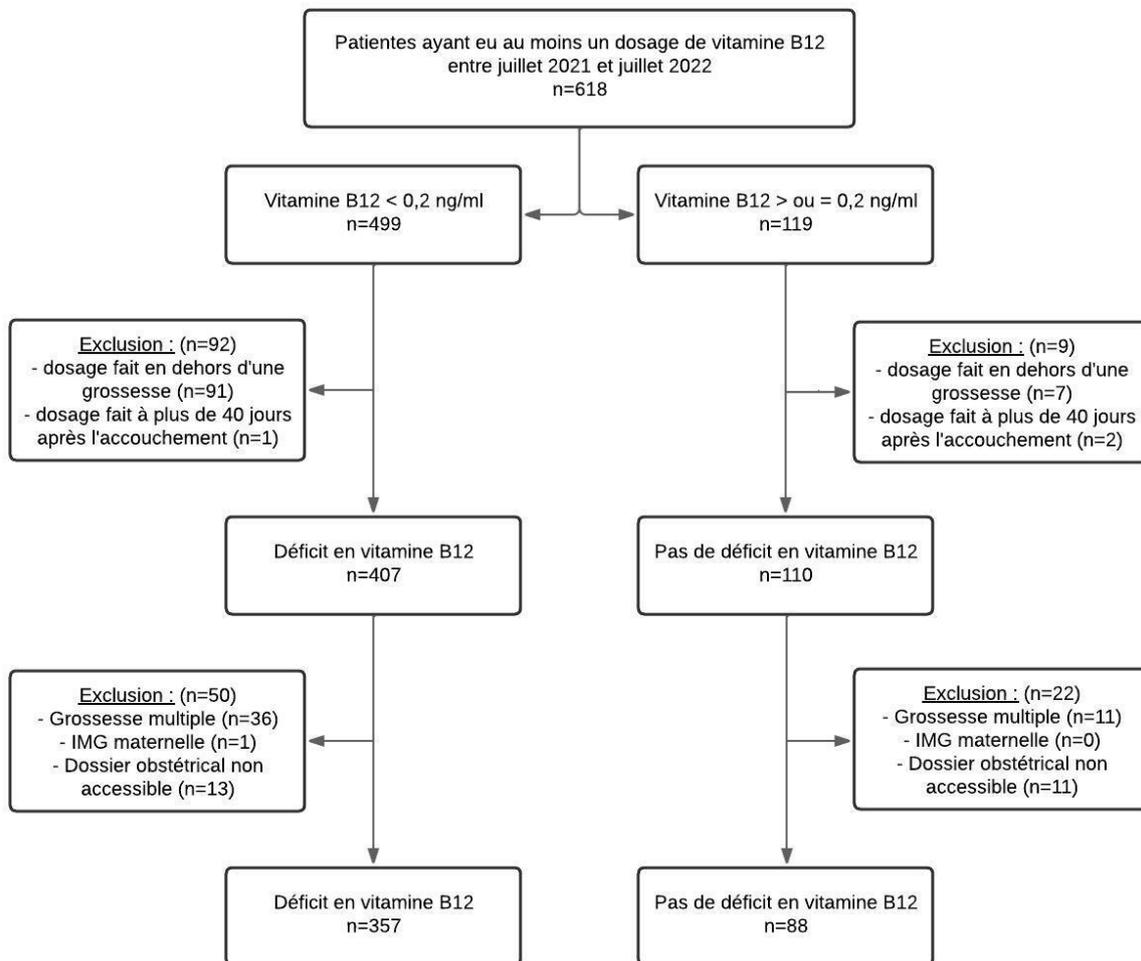


Figure 1 - Diagramme de Flux

I – Caractéristiques des patientes

Le tableau 1 décrit les caractéristiques des patientes. L'âge moyen des patientes était de 29,6 +/- 5,3 ans dans le groupe sans déficit et de 30,8 +/- 5,8 ans dans le groupe avec déficit ($p=0,084$). Trente-huit patientes (43,2%) du groupe sans déficit étaient nullipares tandis que cela représentait 128 patientes (35,9%) du groupe avec déficit ($p=0,25$). L'IMC moyen était de 24,7 +/- 5,4 kg/m² dans le groupe sans déficit et de 25,6 +/- 6,1 kg/m² dans le groupe avec déficit ($p=0,20$). 4 patientes (4,5%) du groupe sans déficit et 7 patientes (2,0%) du groupe avec déficit avaient déjà eu au moins 3 épisodes de fausse couche. La grossesse actuelle était obtenue spontanément chez 82 (93,2%) patientes du groupe sans déficit et 334 (93,8%) patientes du groupe avec déficit.

Des comparaisons ont été faites pour les principaux facteurs de risque connus de carence en vitamine B12 ou pour ceux qui auraient pu l'être. On ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe avec déficit et le groupe sans déficit sur ces différents facteurs (Tableau 1). Cinquante-quatre pourcent des patientes du groupe sans déficit et 61% des patientes avec déficit en B12 avaient un emploi ($p=0,23$). Concernant l'antécédent de chirurgie bariatrique, de maladie de Crohn, de recto-colite hémorragique (RCH) et/ou de maladie de Biermer, soit un critère présent chez 8 patientes (9,1%) du groupe sans déficit et chez 45 patientes (12,6%) du groupe avec déficit, les proportions n'étaient significativement pas différentes entre les deux groupes ($p=0,36$). Une maladie auto-immune ou anti-inflammatoire était retrouvée chez 8 (9,1%) patientes du groupe sans déficit et chez 33 (9,2%) patientes du groupe avec déficit ($p=0,096$). La prise de metformine et/ou d'inhibiteur de pompe à protons

(IPP) avant la grossesse, concernait 2 patientes (2,3%) du groupe sans déficit et 11 patientes (3,1%) du groupe avec déficit, ($p=1,00$). La prise de corticoïdes, d'immunosuppresseur, d'immunomodulateur et/ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avant la grossesse, était retrouvée chez respectivement 6 (6,8%) et 31 (8,7%) patientes des groupes sans déficit et avec déficit ($p=0,57$). Dans le groupe sans déficit, aucune patiente n'avait déclaré avoir un régime végétan ou végétarien mais cela concernait 3 patientes (0,8%) du groupe avec déficit.

Tableau 1 - Caractéristiques des patientes, selon le groupe sans ou avec déficit en B12

Variable	Groupe		Comparaison pvalue
	Pas de déficit en B12	Déficit en B12	
	N=88	N=357	
Age	29.6 +/- 5.3	30.8 +/- 5.8	0.084
Gestité	2 (1 ; 4)	3 (2 ; 4)	
Parité			
0	38 (43.2)	128 (35.9)	0.25
1	23 (26.1)	116 (32.5)	
2	13 (14.8)	72 (20.2)	
≥ 3	14 (15.9)	41 (11.5)	
IMC (kg/m ²)	24.7 +/- 5.4	25.6 +/- 6.1	0.20
Emploi	47 (54.0)	216 (61.0)	0.23
Troubles alimentaires	1 (1.1)	3 (0.8)	
Chirurgie bariatrique ou RCH ou maladie de Crohn ou de Biermer	8 (9.1)	45 (12.6)	0.36
Chirurgie Bariatrique	6 (6.8)	21 (5.9)	
Sleeve	3 (50.0)	14 (66.7)	
By-pass	3 (50.0)	6 (28.6)	
Anneau gastrique	0 (0.0)	1 (4.8)	
Maladie de Crohn	0 (0.0)	17 (4.8)	
RCH	2 (2.3)	7 (2.0)	
Maladie de Biermer	0 (0.0)	1 (0.3)	
Maladie auto-immune ou inflammatoire	8 (9.1)	33 (9.2)	0.96
Diabète antérieur	4 (4.5)	22 (6.2)	
HTA antérieure	0 (0.0)	9 (2.5)	
ATCD dépression	3 (3.4)	16 (4.5)	1.00
Metformine ou IPP avant grossesse	2 (2.3)	11 (3.1)	1.00
Metformine	0 (0.0)	5 (1.4)	
IPP	2 (2.3)	6 (1.7)	
Corticoïdes ou immunosuppresseur/modulateur ou AINS avant grossesse	6 (6.8)	31 (8.7)	0.57
Corticoïdes	1 (1.1)	6 (1.7)	
Immunosuppresseur ou modulateur	4 (4.5)	19 (5.3)	
AINS	3 (3.4)	14 (3.9)	
Tabagisme actif	8 (9.1)	26 (7.3)	0.57
Alcool	1 (1.1)	1 (0.3)	
Toxiques	1 (1.1)	2 (0.6)	
Régime végétan ou végétarien	0 (0.0)	3 (0.8)	
Utérus cicatriciel	13 (14.8)	71 (19.9)	
Nombre de fausses couches antérieures			
1	15 (17.0)	80 (22.4)	
2	3 (3.4)	19 (5.3)	
≥ 3	4 (4.5)	7 (2.0)	
ATCD accouchement prématuré	8 (9.1)	35 (9.8)	
ATCD pré-éclampsie	1 (1.1)	13 (3.6)	
ATCD HTA gravidique	1 (1.1)	7 (2.0)	
ATCD diabète gestationnel	7 (8.0)	45 (12.6)	
ATCD IMG	1 (1.1)	3 (0.8)	
ATCD RCIU	4 (4.5)	6 (1.7)	
Grossesse spontanée	82 (93.2)	334 (93.8)	
Aide médicale à la procréation	6 (6.8)	22 (6.2)	

IMC = Indice de Masse Corporelle. RCH = Recto-Colite Hémorragique. HTA = Hypertension Artérielle. ATCD = antécédent. IPP = Inhibiteur de Pompe à Protons. AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien. IMG = Interruption Médicale de Grossesse. RCIU = Retard de Croissance Intra-Utérin.

Les données sont exprimées en N (%) ou médiane (intervalle interquartile) ou moyenne +/- écart-type.

Les tests statistiques utilisés pour les comparaisons sont le test de Student pour les moyennes, celui de Wilcoxon pour les médianes, celui de Fisher exact ou du Khi Deux pour les nombres.

p<0.05 = significatif

Le tableau 2 présente les caractéristiques biologiques et vitaminiques des patientes au cours de la grossesse. 70 patientes (83,3%) du groupe sans déficit et 299 patientes (85,2%) du groupe avec déficit ont présenté une anémie. Le taux d'hémoglobine au moment du dosage sérique de la vitamine B12 était en moyenne de 10,2 +/- 1,2 g/dl dans le groupe sans déficit et de 10,0 +/- 1,4 g/dl dans le groupe avec déficit. Le taux sérique de vitamine B12 était en moyenne de 0,3 +/- 0,2 ng/ml dans le groupe sans déficit et de 0,1 +/- 0,0 ng/ml dans le groupe avec déficit. La ferritinémie était à 29,0 (14,0 ; 63,0) ng/ml dans le groupe sans déficit et à 19,0 (11,0 ; 38,0) ng/ml dans le groupe avec déficit. Une supplémentation en vitamines B12, B9 et en fer était respectivement retrouvée chez 13 (14,9%), 32 (36,8%) et 79 (89,8%) des patientes du groupe sans déficit et chez 245 (69,0%), 127 (35,9%) et 340 (95,5%) des patientes du groupe avec déficit.

Tableau 2 - Caractéristiques biologiques et vitaminiques pendant la grossesse, selon le groupe sans ou avec déficit en B12

Variable	Groupe	
	Pas de déficit en B12 N=88	Déficit en B12 N=357
Anémie	70 (83.3)	299 (85.2)
Hémoglobine début de grossesse (g/dl)	11.7 +/- 1.1	12.1 +/- 1.3
Hémoglobine au dosage de B12 (g/dl)	10.2 +/- 1.2	10.0 +/- 1.4
Ferritine (ng/ml)	29.0 (14.0 ; 63.0)	19.0 (11.0 ; 38.0)
Vitamine B12 (ng/ml)	0.3 +/- 0.2	0.1 +/- 0.0
Moment dosage B12 (en SA)	30.6 (22.5 ; 34.2)	33.3 (29.0 ; 36.1)
Vitamine B9 (ng/ml)	8.3 (5.2 ; 13.2)	5.6 (4.0 ; 8.6)
Supplémentation en B12	13 (14.9)	245 (69.0)
Supplémentation en B9	32 (36.8)	127 (35.9)
Supplémentation en fer	79 (89.8)	340 (95.5)
Fer per os	77 (87.5)	307 (86.2)
Fer Intra-Veineux	20 (23.0)	151 (42.7)

SA = Semaines d'aménorrhée

Les données sont exprimées en N (%) ou médiane (intervalle interquartile) ou moyenne +/- écart-type.

Concernant certaines prises médicamenteuses pendant la grossesse, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes. (Annexe 1)

II – Comparaison des groupes avec et sans déficit en vitamine B12 durant la grossesse, le post-partum et sur l'issue néonatale

1) Déroulement de la grossesse et conséquences

Le tableau 3 présente les résultats de la comparaison des 2 groupes concernant le déroulé de la grossesse et les conséquences obstétricales. Concernant les pathologies obstétricales suivantes : pré-éclampsie, diabète gestationnel, rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré, malformation fœtale, RCIU ; aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Le terme médian d'accouchement était similaire entre les deux groupes ($p=0,49$) avec 39,4 (38,3 ; 40,6) semaines d'aménorrhée (SA) dans le groupe sans déficit et de 39,3 (38,1 ; 40,3) SA dans le groupe avec déficit. Une naissance prématurée (avant 37 SA) a eu lieu chez 47 patientes (13,5%) du groupe avec déficit et chez 8 patientes (9,8%) du groupe sans déficit, sans différence statistiquement significative observée ($p=0,36$). Concernant la voie d'accouchement des patientes, 63 patientes (75,9%) du groupe sans déficit accouchaient par voie basse contre 226 patientes (64,9%) du groupe avec déficit ($p=0,056$). Le taux d'HPP était proche entre les deux groupes avec 18.8% (15 patientes) dans le groupe sans déficit et 20.0% (18 patientes) dans le groupe avec déficit ($p=0,80$). Il n'existait pas non plus de différence significative pour le taux d'HPP sévères (≥ 1 litre de saignement) avec 4 patientes

(5.0%) dans le groupe sans déficit et 29 patientes (8.4%) dans le groupe avec déficit (p=0.30).

Tableau 3 - Comparaison des 2 groupes sur le déroulé de la grossesse et les conséquences obstétricales

Variable	Groupe		Comparaison pvalue
	Pas de déficit en B12 N=88	Déficit en B12 N=357	
	HTA gravidique	0	
Pré-éclampsie	4 (4.6)	25 (7.0)	0.41
Diabète gestationnel	16 (18.4)	73 (20.5)	0.66
Cholestase gravidique	1 (1.1)	4 (1.1)	NA : effectif<8
Rupture prématurée des membranes	7 (8.0)	20 (5.6)	0.40
Menace d'accouchement prématuré	6 (6.9)	25 (7.0)	0.97
HELLP syndrome	2 (2.3)	3 (0.8)	NA : effectif<8
Troubles de la coagulation	0	1 (0.3)	NA : effectif<8
Malformation fœtale	5 (5.7)	26 (7.3)	0.61
IMG	1 (1.1)	1 (0.3)	NA : effectif<8
RCIU	4 (4.6)	23 (6.5)	0.51
RCIU tardif	2 (50.0)	14 (60.9)	NA : effectif<8
Terme (en SA)	39.4 (38.3 ; 40.6)	39.3 (38.1 ; 40.3)	0.49
Prématurité (< 37 SA)	8 (9.8)	47 (13.5)	0.36
Déclenchement	31 (37.8)	126 (36.3)	0.80
AVB	63 (75.9)	226 (64.9)	0.056
HPP	15 (18.8)	69 (20.0)	0.80
HPP ≥ 1 litre	4 (5.0)	29 (8.4)	0.30
Saignements (quantité en ml)	150.0 (50.0 ; 450.0)	200.0 (100.0 ; 450.0)	0.21
Transfusion	5 (6.2)	18 (5.2)	0.78

HTA = Hypertension artérielle. IMG = Interruption médicale de grossesse. RCIU = Retard de croissance intra-utérin. SA = Semaines d'aménorrhée. AVB = Accouchement par voie basse. HPP = Hémorragie du post-partum. NA = Non applicable.

Les données sont exprimées en N (%) ou médiane (intervalle interquartile) ou moyenne +/- écart-type.

Les tests statistiques utilisés pour les comparaisons sont le test de Student pour les moyennes, celui de Wilcoxon pour les médianes, celui de Fisher exact ou du Khi Deux pour les nombres.

p<0.05 = significatif

2) Post-partum

Concernant la période du post-partum, pour le groupe sans déficit, l'allaitement était maternel chez 51 patientes (63,0%), artificiel chez 12 patientes (14,8%) et mixte chez 18 patientes (22,2%). Pour le groupe avec déficit, l'allaitement était maternel chez 230 patientes (67,3%), artificiel chez 87 patientes (25,4%), mixte chez 21 patientes (6,1%). A la sortie de la maternité, une supplémentation en fer par voie orale a été prescrite chez 48 patientes (60,8%) des patientes du groupe sans déficit et 238 patientes (69,8%) du groupe avec déficit. La prescription d'une supplémentation en vitamine B12 concernait 5 patientes (6,3%) du groupe sans déficit et 20 patientes (5,9%) du groupe avec déficit. Enfin, 27 patientes (34,2%) du groupe sans déficit et 115 patientes (33,7%) du groupe avec déficit ont eu une supplémentation en vitamine B9 prescrite.

3) Issues néonatales

Sur le plan néonatal, la comparaison des données entre les deux groupes est détaillée dans le tableau 4. Les paramètres de naissance analysés, avec la proportion d'Apgar à 5 minutes inférieur à 7, le pH artériel, les mesures de poids, taille et périmètre crânien de naissance ne sont significativement pas différents entre les deux groupes. Dans le groupe des patientes avec déficit, 41 nouveau-nés (12,0%) ont été transférés en USIN contre 4 nouveau-nés (5,0%) du groupe de patientes sans déficit ($p=0,069$). Entre les deux groupes, une proportion équivalente d'enfants était suivie ultérieurement en pédiatrie par le CHU ($p=0,49$).

Tableau 4 - Comparaison des 2 groupes sur le plan néonatal

Variable	Groupe		Comparaison pvalue
	Pas de déficit en B12 N=88	Déficit en B12 N=357	
Apgar 5 minutes < 7	3 (3.8)	12 (3.5)	1.00
pH artériel	7.2 +/- 0.1	7.2 +/- 0.1	0.22
Poids de naissance (g)	3182 +/- 648.0	3221 +/- 732.5	0.66
Poids inférieur au 10 ^{ème} percentile	4 (4.9)	23 (6.9)	0.52
Taille de naissance (cm)	49.2 +/-2.6	49.3 +/-3.0	0.73
Périmètre crânien à la naissance (cm)	34.3 +/- 2.1	34.5 +/- 2.2	0.43
Transfert en USIN	4 (5.0)	41 (12.0)	0.069
Suivi pédiatrique au CHU	10 (12.5)	53 (15.5)	0.49

USIN = Unité de soins intensifs ou réanimation néonatale. CHU = Centre hospitalier universitaire

Les données sont exprimées en N (%) ou médiane (intervalle interquartile) ou moyenne +/- écart-type.

Les tests statistiques utilisés pour les comparaisons sont le test de Student pour les moyennes, celui de Wilcoxon pour les médianes, celui de Fisher exact ou du Khi Deux pour les nombres.

p<0.05 = significatif

Sur le plan pédiatrique, concernant les différentes informations recueillies à 6 mois et 9 mois et concernant certains critères de développement, les données disponibles étaient très insuffisantes, n'ayant pas permis de réaliser des analyses statistiques.
(Annexe 2)

III – Comparaison, au sein du groupe avec déficit, selon l'existence ou non d'une supplémentation en vitamine B12

Les analyses suivantes portent uniquement sur les patientes du groupe avec déficit en vitamine B12 et s'intéressent à comparer les patientes ayant été supplémentées en vitamine B12 à celles ne l'ayant pas été.

1) Déroulement de la grossesse et conséquences

La pré-éclampsie était significativement associée à la supplémentation en vitamine B12 ($p < 0,001$) puisque 16 patientes (14,7%) n'ayant pas été supplémentées en B12 ont une pré-éclampsie contre seulement 9 patientes (3,7%) chez les patientes ayant été supplémentées (tableau 5). L'existence d'un diabète gestationnel était retrouvée chez 20 patientes (18,3%) non supplémentées et chez 53 patientes (21,6%) supplémentées en B12. Cela ne semble pas lié à la supplémentation ($p = 0,48$). Il en est de même pour la rupture prématurée des membranes ($p = 0,94$) et pour la menace d'accouchement prématurée ($p = 0,30$). Plus de malformations fœtales ont été observées dans le groupe de patientes non supplémentées ($N = 13$; 11,9%) que dans celui avec supplémentation ($N = 13$; 5,3%) et cela est statistiquement significatif ($p = 0,028$). Les patientes ayant une carence en vitamine B12 et qui présentaient un RCIU avaient tendance à ne pas être supplémentées ($p = 0,067$). En revanche, il n'existait pas de différence significative concernant le terme d'accouchement ($p = 0,35$), la prématurité ($p = 0,14$), le taux de déclenchement ($p = 0,74$) et la voie d'accouchement ($p = 0,42$). Les patientes carencées mais non supplémentées en vitamine B12 ont présenté plus d'hémorragies du post-partum ($N = 28$; 26,4%) que les patientes ayant eu une supplémentation ($N = 40$; 16,8%), de manière significative ($p = 0,039$). Néanmoins, en considérant uniquement les hémorragies sévères (≥ 1 litre), on ne retrouvait qu'une tendance mais sans différence significative ($p = 0,064$) avec 13 patientes (12,3%) dans le groupe non supplémenté et 15 patientes (6,3%) dans le groupe avec supplémentation.

Tableau 5 - Parmi les patientes avec un déficit en B12, comparaison selon supplémentation ou non en B12, sur le déroulé de la grossesse et les conséquences obstétricales

Variable	Supplémentation en B12		Comparaison pvalue
	Non N=110	Oui N=245	
HTA gravidique	2 (1.8)	2 (0.8)	NA : effectif<8
Pré-éclampsie	16 (14.7)	9 (3.7)	<0.001
Diabète gestationnel	20 (18.3)	53 (21.6)	0.48
Cholestase gravidique	0 (0.0)	4 (1.6)	NA : effectif<8
Rupture prématurée des membranes	6 (5.5)	14 (5.7)	0.94
Menace d'accouchement prématuré	10 (9.2)	15 (6.1)	0.30
HELLP syndrome	1 (0.9)	2 (0.8)	NA : effectif<8
Troubles de la coagulation	0 (0.0)	1 (0.4)	NA : effectif<8
Malformation fœtale	13 (11.9)	13 (5.3)	0.028
IMG	1 (0.9)	0 (0.0)	NA : effectif<8
RCIU	11 (10.1)	12 (4.9)	0.067
RCIU tardif	7 (63.6)	7 (58.3)	1.00
Terme (en SA)	39.1 (37.7 ; 40.6)	39.3 (38.4 ; 40.3)	0.35
Prématurité (< 37 SA)	19 (17.6)	28 (11.7)	0.14
Déclenchement	40 (37.4)	85 (35.6)	0.74
AVB	67 (62.0)	159 (66.5)	0.42
HPP	28 (26.4)	40 (16.8)	0.039
HPP ≥ 1 litre	13 (12.3)	15 (6.3)	0.064
Saignements (quantité en ml)	300.0 (100.0 ; 600.0)	200.0 (100.0 ; 400.0)	0.071
Transfusion	8 (7.7)	9 (3.8)	0.13

HTA = Hypertension artérielle. IMG = Interruption médicale de grossesse. RCIU = Retard de croissance intra-utérin. SA = Semaines d'aménorrhée. AVB = Accouchement par voie basse. HPP = Hémorragie du post-partum. NA = Non applicable.

Les données sont exprimées en N (%) ou médiane (intervalle interquartile) ou moyenne +/- écart-type.

Les tests statistiques utilisés pour les comparaisons sont le test de Student pour les moyennes, celui de Wilcoxon pour les médianes, celui de Fisher exact ou du Khi Deux pour les nombres.

p<0.05 = significatif

2) Issues néonatales

Les nouveau-nés du groupe de mères non supplémentées avaient un Apgar plus faible que ceux du groupe avec supplémentation maternelle, de manière significative, au regard de la comparaison sur le critère Apgar à 5 min inférieur à 7 (p=0,010) (tableau

6). Le poids de naissance semblait plus faible dans le groupe non supplémenté versus le groupe supplémenté avec respectivement un poids de naissance de 3091 +/- 888 g versus 3275 +/- 642.8 g (p=0.056). Il n'y avait pas de différence sur le pourcentage de poids inférieurs au 10^{ème} percentile (p=0,66). Les enfants des patientes non supplémentées étaient davantage transférés en USIN, de manière significative (N=18 ; 17.3% versus N=23 ; 9,7%, p=0,045).

Tableau 6 - Parmi les patientes avec un déficit en B12, comparaison selon supplémentation ou non en B12, sur le plan néonatal

Variable	Supplémentation en B12		Comparaison pvalue
	Non N=110	Oui N=245	
Apgar 5 minutes < 7	8 (7.5)	4 (1.7)	0.010
pH artériel	7.2 +/- 0.1	7.2 +/- 0.1	0.25
Poids de naissance (g)	3091 +/- 888.4	3275 +/- 642.8	0.056
Poids inférieur au 10 ^{ème} percentile	8 (7.8)	15 (6.5)	0.66
Taille de naissance (cm)	48.9 +/- 4.3	49.5 +/- 2.2	0.24
Périmètre crânien à la naissance (cm)	34.4 +/- 2.6	34.6 +/- 2.0	0.51
Transfert en USIN	18 (17.3)	23 (9.7)	0.045
Suivi pédiatrique au CHU	13 (12.5)	40 (16.9)	0.30

USIN = Unité de soins intensifs ou réanimation néonatale. CHU = Centre hospitalier universitaire

Les données sont exprimées en N (%) ou médiane (intervalle interquartile) ou moyenne +/- écart-type.

Les tests statistiques utilisés pour les comparaisons sont le test de Student pour les moyennes, celui de Wilcoxon pour les médianes, celui de Fisher exact ou du Khi Deux pour les nombres.

p<0.05 = significatif

Discussion

Résultats principaux

Dans notre population d'étude française comparant les patientes avec et sans déficit en vitamine B12, aucune conséquence obstétricale ni néonatale n'a été identifiée. En revanche, en l'absence de supplémentation en vitamine B12 de ce déficit, des conséquences obstétricales et néonatales ont été mises en évidence avec plus de pré-éclampsies, de malformations fœtales, d'hémorragies du post-partum, d'Apgar à 5 min inférieurs à 7 et plus de transferts en soins intensifs ou réanimation néonatale.

Comparaison avec la littérature

Concernant le déroulé de la grossesse et les conséquences obstétricales, nous n'avons pas identifié de différence significative entre le groupe avec déficit et sans déficit. Cependant, concernant notre deuxième partie d'étude sur la comparaison au sein du groupe déficitaire selon l'existence d'une supplémentation ou non, nos résultats s'accordent avec les conséquences identifiées dans la littérature.

La pré-éclampsie notamment était plus fréquente lors de l'absence de supplémentation. La méta-analyse de Mardali et al. (17) retrouvait que les femmes ayant une pré-éclampsie avaient des taux de vitamine B12 plus faibles que les femmes normo-tendues. La revue systématique de Behere et al. (9) concernant des populations indiennes, soutenait également l'association entre faible taux de vitamine B12 et survenue d'une pré-éclampsie mais avec une qualité de preuve faible du fait d'études cas-témoins avec un mauvais contrôle des facteurs de confusion et ne mentionnant pas toutes le moment du prélèvement sanguin.

De la même manière, il existait dans notre analyse une tendance à davantage de RCIU lorsque les femmes ne sont pas supplémentées en vitamine B12. Cela rejoint les données récentes de la même méta-analyse de Behere et al. (9) qui retrouvait une augmentation du risque de RCIU en cas de faible taux de vitamine B12 ou d'hyperhomocystéinémie, avec une qualité de preuve modérée.

On retrouvait également plus de malformations fœtales chez les patientes avec un déficit et n'ayant pas eu de supplémentation. Dans la littérature, un déficit en vitamine B12 pourrait augmenter le risque de défaut de fermeture du tube neural (4,9,15). Cependant, dans notre population, les malformations fœtales retrouvées n'étaient pas des défauts de fermeture du tube neural. En effet, les malformations retrouvées étaient : plusieurs cas d'uropathies à type de dilatations pyélocalicielles ou d'urétérohydronéphrose, deux cas de laparoschisis, deux cas de dysplasie multikystique rénale, deux cas d'anasarque foeto-placentaire, deux ectasies de la veine ombilicale, de manière unique : hernie diaphragmatique, ventriculomégalie, syndrome de Pierre Robin, hépatocèle, hypospadias, rein en fer à cheval, maladie d'Ebstein, maladie adénomatoïde kystique pulmonaire, omphalocèle, atrésie pulmonaire à septum ouvert, asymétrie des cavités ventriculaires, anémie fœtale sévère. Ce résultat est donc à interpréter avec précaution.

Chez les patientes déficitaires n'ayant pas eu de supplémentation en vitamine B12, on observait plus d'hémorragies du post-partum que chez celles ayant eu une supplémentation. A ce jour, nous n'avons pas retrouvé d'étude dans la littérature portant sur le déficit en vitamine B12 et l'hémorragie du post-partum.

Par ailleurs, certaines études trouvaient des associations entre vitamine B12 et pathologies obstétricales qu'on ne retrouvait pas dans notre étude. Pour le diabète

gestationnel, la revue systématique et méta-analyse de Chen et al. (19) retrouvait une association entre déficit en vitamine B12 et augmentation du risque de diabète gestationnel. Cependant, ce risque était observé chez les ethnies asiatiques mais pas chez les ethnies européennes. Notre population étant française, cela pourrait expliquer l'absence de différence retrouvée dans notre étude. Sur un autre point, la revue systématique et méta-analyse de Rogne et al. (20) retrouvait une association entre déficit en vitamine B12 et augmentation du risque d'accouchement prématuré. Toutefois, il s'agissait de données issues d'études observationnelles avec de faibles effectifs et non pas d'études contrôlées randomisées.

Sur le plan néonatal, les caractéristiques des enfants de mère avec et sans déficit en vitamine B12 étaient semblables. Cela concorde avec Tan et al. (30) qui n'avait pas retrouvé de lien entre les concentrations maternelles de vitamine B12 et poids et périmètre crânien à la naissance, dans une population canadienne de 709 patientes avec une origine ethnique européenne pour la moitié et sud-asiatique pour l'autre moitié. N'étaient incluses que des femmes considérées en bonne santé, avec exclusion par exemple des patientes diabétiques et fumeuses.

Des différences ont été identifiées lors de l'analyse selon l'existence maternelle ou non d'une supplémentation en vitamine B12 dans le groupe des patientes déficitaires. L'Apgar à 5 minutes de vie, reflet de l'adaptation extra-utérine du nouveau-né, était effectivement plus faible chez les enfants de mères non supplémentées avec plus d'Apgar inférieurs à 7. Chez ces enfants, le poids de naissance avait tendance à être plus faible et il y avait effectivement plus de transferts en USIN.

Un essai randomisé en Inde comparant une supplémentation de 50 µg de vitamine B12 par jour à un placebo n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative sur le poids moyen de naissance entre leurs deux groupes (31). Cependant, l'essai n'était pas conçu pour montrer une différence à ce sujet, et l'effectif était faible.

A notre connaissance, à ce jour, aucune étude sur le déficit en vitamine B12 et sa supplémentation ne s'est intéressée à l'Apgar inférieur à 7 et au transfert en USIN.

Dans la littérature, les auteurs se sont intéressés au développement des enfants issus de mères ayant un déficit en vitamine B12. Ils seraient prédisposés à un risque plus élevé de développer, au cours de leur vie, des pathologies cardio-vasculaires et une insulino-résistance (23). Par ailleurs, un déficit en vitamine B12 chez l'enfant peut être la cause d'une régression ou d'un retard neuro-développemental (21). En effet, dans des études prospectives, il était retrouvé que le neuro-développement était meilleur chez les enfants de mères ayant un taux normal de vitamine B12 en début de grossesse (22,32,33). Même si les posologies de supplémentation n'étaient pas toujours connues ou uniformes dans ces études, il semble donc important de supplémenter pendant la grossesse les femmes ayant un déficit en vitamine B12 mais également de penser à poursuivre cette supplémentation en post-partum en cas d'allaitement maternel exclusif notamment et de veiller ensuite au maintien d'un apport suffisant en vitamine B12 pour l'enfant pendant toute sa croissance. Dans notre étude, les données disponibles sur le développement des enfants à 6 et 9 mois étaient insuffisantes pour en faire une quelconque analyse puisque nous avons un suivi pour seulement 28 enfants au maximum à 6 mois et 10 au maximum à 9 mois. Cela est dû au fait que la très grande majorité des enfants sont suivis en ville après la naissance.

Il serait intéressant de réaliser une étude ultérieure prospective en interrogeant les parents directement sur le développement des enfants via des questionnaires par exemple.

Forces et limites

La grande force de cette étude réside dans le fait que peu d'études dans la littérature sur la vitamine B12 pendant la grossesse étaient en population européenne. La majorité des patientes incluses dans notre étude française travaillaient, pouvant être le reflet d'un niveau socio-économique différent des populations asiatiques, avec des patientes ayant des ressources suffisantes pour avoir accès à une alimentation variée incluant des aliments d'origine animale. Cependant, peu de dossiers mentionnaient la question du régime alimentaire. Il serait pertinent de demander clairement aux femmes enceintes, et dès le début de la grossesse, leur régime alimentaire et vérifier que celui-ci est équilibré et que notamment les apports en aliments d'origine animale sont suffisants et le restent pendant toute la grossesse.

Le caractère unicentrique de l'étude permet d'avoir une homogénéité dans les données disponibles concernant la grossesse. De même, le fait que les analyses biologiques aient été effectuées dans le même laboratoire permet d'avoir des valeurs comparables entre elles. Cependant, ce caractère monocentrique reste une des limites de l'étude.

Notre étude comporte d'autres limites. En effet, l'absence de différence entre les deux groupes sur certaines pathologies obstétricales peut possiblement s'expliquer du fait que notre population étudiée est une population à risque. En s'intéressant aux

caractéristiques de la population, et en les comparant aux données de l'enquête nationale périnatale (ENP) de 2021 (34), on remarque que notre population d'étude semble plus à risque que la population générale sur plusieurs critères, que ce soit avec ou sans déficit :

- Indice de masse corporelle moyen d'environ 25 kg/m² dans notre étude contre < 25 kg/m² en général
- Entre 4 et 6% de prévalence de diabète antérieur contre moins de 1% en général. Pour l'ATCD de diabète gestationnel nous retrouvons 8 ou 12% de prévalence selon le groupe contre moins de 3% en population générale.
- En population générale, 25 % des femmes enceintes présentent une anémie en cours de grossesse alors que cela concernait plus de 80% de nos patientes.
- Le déclenchement de l'accouchement concernait 37% des patientes contre 26% dans l'ENP.
- Un taux d'HPP de presque 20% dans notre étude contre 12% en population générale.
- Une naissance prématurée a eu lieu dans environ 10% des patientes alors que cela ne concerne que 5,5% de la population générale.

Ainsi, il semble que le dosage de vitamine B12 ait probablement été demandé dans notre population d'étude dans des contextes particuliers, chez des patientes plus à risque soit du fait de pathologies, soit du fait d'une anémie lors du suivi de grossesse.

Dans les pratiques de la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille, et selon les recommandations, la vitamine B12 n'est pas dosée chez toutes les femmes enceintes. Elle est principalement dosée lors d'une anémie réfractaire à un traitement par fer, dans les antécédents de chirurgie bariatrique, de maladie de Crohn ou de RCH ou de

maladie inflammatoire/auto-immune chronique. Le dosage a donc été effectué lorsqu'un déficit était suspecté, ce qui explique le faible nombre de patientes sans déficit et le nombre élevé de patientes avec déficit. Cela pourrait également expliquer les caractéristiques plus à risque de la population de cette étude, comme mentionnées ci-dessus, du fait d'un biais de sélection.

Le seuil utilisé pour définir le déficit en vitamine B12 correspondait aux normes du laboratoire du CHU de Lille concernant le taux sérique plasmatique de vitamine B12. Ceci n'est pas quelque chose de standardisé puisqu'effectivement il y a un manque de consensus dans les valeurs de référence utilisées dans la littérature pour définir le déficit en vitamine B12. De plus, la plupart des paramètres et leurs valeurs n'ont pas de seuils spécifiques pour les femmes enceintes.

Concernant la supplémentation en vitamine B12, les données disponibles ne permettaient pas d'étudier une dose et une durée car ces deux choses n'étaient la plupart du temps pas précisées dans le dossier obstétrical. L'hypothèse principale est que les praticiens de la maternité suivaient le protocole mis en place dans celle-ci, qui consiste à administrer par voie orale, dès le déficit mis en évidence, une ampoule de vitamine B12 (1000 µg) par jour pendant 15 jours puis une ampoule tous les 10 jours. Ce dosage de 1000 µg par jour par voie orale permet en effet de rétablir un taux de vitamine B12 suffisant dans les cas de déficit en vitamine B12, selon Wang et al. (35) et selon Rashid et al. (12).

Conclusion

L'absence d'identification de conséquences obstétricales et néonatales d'un déficit en vitamine B12 dans notre étude suggère de ne pas changer les pratiques actuelles de dosage de la vitamine B12 maternelle au cours de la grossesse. Cependant, lorsqu'un déficit en vitamine B12 est mis en évidence, l'absence de supplémentation pourrait être associée à davantage de pré-éclampsie, de RCIU, de malformation foetale, d'HPP et une moins bonne adaptation néonatale à la vie extra-utérine. Il est donc primordial de veiller à supplémenter les patientes dès lors qu'un déficit en vitamine B12 est mis en évidence et de ne pas négliger l'importance de cette supplémentation également dans la période du post-partum.

Bibliographie

1. Snow CF. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency: A Guide for the Primary Care Physician. *Arch Intern Med.* 28 juin 1999;159(12):1289-98.
2. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* 1 avr 2007;28(4):225-31.
3. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. [Cobalamin deficiencies in adults: update of etiologies, clinical manifestations and treatment]. *Rev Med Interne.* déc 2005;26(12):938-46.
4. Molloy AM. Should vitamin B12 status be considered in assessing risk of neural tube defects? *Ann N Y Acad Sci.* févr 2018;1414(1):109-25.
5. Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, Alsina Casanova M, Aldecoa-Bilbao V, Andreu-Fernández V, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients.* 6 mars 2019;11(3):E557.
6. Kanasaki K, Kumagai A. The impact of micronutrient deficiency on pregnancy complications and development origin of health and disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(6):1965-72.
7. Maher A, Sobczyńska-Malefora A. The Relationship Between Folate, Vitamin B12 and Gestational Diabetes Mellitus With Proposed Mechanisms and Foetal Implications. *J Fam Reprod Health.* sept 2021;15(3):141-9.
8. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. [Folate and Pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation?]. *Rev Chil Pediatr.* avr 2017;88(2):199-206.
9. Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnik CS. Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: A Systematic Review and Implications for Policy in India. *Front Endocrinol.* 2021;12:619176.
10. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 oct 2020;253:312-9.
11. Sukumar N, Rafnsson SB, Kandala NB, Bhopal R, Yajnik CS, Saravanan P. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1 mai 2016;103(5):1232-51.
12. Rashid S, Meier V, Patrick H. Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *Eur J Haematol.* 2021;106(4):450-5.

13. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 28 mai 2021;22(11):5759.
14. Organization WH. Vitamin and mineral requirements in human nutrition [Internet]. World Health Organization; 2004 [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/42716>
15. Wahbeh F, Manyama M. The role of Vitamin B12 and genetic risk factors in the etiology of neural tube defects: A systematic review. *Int J Dev Neurosci.* 2021;81(5):386-406.
16. Bala R, Verma R, Verma P, Singh V, Yadav N, Rajender S, et al. Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses. *Nutr Res.* 1 juill 2021;91:57-66.
17. Mardali F, Fatahi S, Alinaghizadeh M, Kord Varkaneh H, Sohoul MH, Shidfar F, et al. Association between abnormal maternal serum levels of vitamin B12 and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 1 mai 2021;79(5):518-28.
18. He J, Jiang D, Cui X, Ji C. Vitamin B12 status and folic acid/vitamin B12 related to the risk of gestational diabetes mellitus in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 23 juill 2022;22:587.
19. Chen X, Du Y, Xia S, Li Z, Liu J. Vitamin B12 and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* avr 2023;129(8):1324-31.
20. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MFF, Yajnik CS, Krishnaveni GV, Poston L, et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol.* 1 févr 2017;185(3):212-23.
21. Jain R, Singh A, Mittal M, Talukdar B. Vitamin B12 Deficiency in Children: A Treatable Cause of Neurodevelopmental Delay. *J Child Neurol.* 1 avr 2015;30(5):641-3.
22. Cruz-Rodríguez J, Díaz-López A, Canals-Sans J, Arija V. Maternal Vitamin B12 Status during Pregnancy and Early Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients.* 22 mars 2023;15(6):1529.
23. Boachie J, Adaikalakoteswari A, Samavat J, Saravanan P. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients.* 29 juin 2020;12(7):E1925.
24. Wang L, Hou Y, Meng D, Yang L, Meng X, Liu F. Vitamin B12 and Folate Levels During Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2021;8:670289.
25. Deepa R, Mandal S, Van Schayck OCP, Babu GR. Vitamin B6 Levels and Impaired Folate Status but Not Vitamin B12 Associated with Low Birth Weight: Results from the MAASTHI Birth Cohort in South India. *Nutrients.* 6 avr 2023;15(7):1793.

26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 août 2024]. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes
27. Organization WH. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women [Internet]. World Health Organization; 2012 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/77770>
28. Adams JB, Kirby JK, Sorensen JC, Pollard EL, Audhya T. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 11 juill 2022;8:4.
29. Finkelstein JL, Fothergill A, Venkatramanan S, Layden AJ, Williams JL, Crider KS, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2024 [cité 21 juill 2024];2024(1). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd013823.pub2>
30. Tan A, Sinclair G, Mattman A, Vallance HD, Lamers Y. Maternal vitamin B12 status in early pregnancy and its association with birth outcomes in Canadian mother–newborn Dyads. *Br J Nutr*. déc 2021;126(12):1823-31.
31. Duggan C, Srinivasan K, Thomas T, Samuel T, Rajendran R, Muthayya S, et al. Vitamin B-12 Supplementation during Pregnancy and Early Lactation Increases Maternal, Breast Milk, and Infant Measures of Vitamin B-12 Status. *J Nutr*. mai 2014;144(5):758-64.
32. G Bjørkevoll SM, Konijnenberg C, Kvestad I, McCann A, Ueland PM, Næss Sleire S, et al. Vitamin B12 and Folate Status in Pregnant Females and Their Infants in Norway: Secondary Analysis from the Mommy’s Food Study. *J Nutr*. déc 2023;153(12):3543-54.
33. Cruz-Rodríguez J, Canals-Sans J, Hernández-Martínez C, Voltas-Moreso N, Arija V. Prenatal vitamin B12 status and cognitive functioning in children at 4 years of age: The ECLIPSES Study. *Matern Child Nutr*. 8 nov 2023;20(1):e13580.
34. Les rapports des ENP – Enquête Nationale Périnatale [Internet]. [cité 28 juill 2024]. Disponible sur: <https://enp.inserm.fr/docutheque/les-rapports-des-enp/>
35. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 mars 2018;2018(3):CD004655.

Annexes

Annexe 1 – Comparaison du groupe sans déficit et du groupe avec déficit, concernant certaines prises médicamenteuses pendant la grossesse

Variable	Groupe		Comparaison pvalue
	Pas de déficit en B12 N=88	Déficit en B12 N=357	
Inhibiteurs de pompe à protons	13 (14.9)	66 (18.7)	0.41
Corticoïdes	1 (1.1)	10 (2.8)	0.70
Immunosuppresseurs ou modulateurs	4 (4.6)	12 (3.4)	0.53
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	3 (3.4)	12 (3.4)	1.00
Mélange polyvitaminique	11 (12.6)	28 (7.9)	0.17

Les données sont exprimées en N (%).

Les tests statistiques utilisés pour les comparaisons sont le test de Student pour les moyennes, celui de Wilcoxon pour les médianes, celui de Fisher exact ou du Khi Deux pour les nombres.

p<0.05 = significatif

Annexe 2 – Caractéristiques du développement des enfants de mères avec et sans déficit en vitamine B12 pendant la grossesse.

Variable	Groupe	
	Pas de déficit en B12	Déficit en B12
Poids à 6 mois (g)	N=8 7645 +/- 1483	N=20 7169 +/- 1189
Taille à 6 mois (cm)	N=4 64.5 +/- 7.0	N=16 64.6 +/- 4.9
PC à 6 mois (cm)	N=6 42.2 +/- 2.2	N=8 42.5 +/- 2.1
Allaitement à 6 mois	N=7	N=15
Maternel	5 (71.4)	6 (40.0)
Artificiel	2 (28.6)	9 (60.0)
Mixte	0	0
Diversification à 6 mois	N=6 5 (83.3)	N=15 15 (100.0)
Poids à 9 mois (g)	N=1 8270	N=9 8632 +/- 1604
Taille à 9 mois (cm)	N=1 69.0	N=1 61.0
PC à 9 mois (cm)	N=1 47.0	N=1 42.0
Allaitement à 9 mois	N=2	N=4
Maternel	2 (100.0)	3 (75.0)
Artificiel	0	1 (25.0)
Mixte	0	0
Diversification à 9 mois	N=2 2 (100.0)	N=5 5 (100.0)
Refus diversification	N=1 1 (100.0)	N=1 0
Difficultés à la prise des biberons	N=1 1 (100.0)	N=20 2 (100.0)
Age acquisition de la tenue assise (mois)	N=0 /	N=4 7.5 +/- 2.4

PC = Périmètre crânien

Les données sont exprimées en N (%) ou médiane (intervalle interquartile) ou moyenne +/- écart-type.

AUTEUR : Nom : DEGODET

Prénom : Pauline

Date de soutenance : 11 octobre 2024

Titre de la thèse : Conséquences obstétricales et néonatales d'un déficit en vitamine B12 et de sa supplémentation en cours de grossesse

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES + FST/option : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Vitamine B12, Déficit, Grossesse, Pathologies obstétricales

Résumé :

Introduction

Les besoins journaliers en vitamine B12 augmentent pendant la grossesse. Un déficit pendant la grossesse pourrait impacter la fonction placentaire, la croissance fœtale, favoriser certaines pathologies obstétricales ou encore influencer sur le développement ultérieur de l'enfant. L'objectif de l'étude était d'observer l'impact d'un déficit en vitamine B12 et de sa supplémentation sur le déroulement de la grossesse, les pathologies obstétricales les plus fréquentes et les caractéristiques néonatales.

Matériel et méthodes

Une étude rétrospective a été réalisée à la maternité Jeanne de Flandre de Lille de juillet 2021 à juillet 2022 incluant toutes les femmes enceintes ou qui avaient accouché depuis moins de 40 jours ayant eu un dosage sérique de vitamine B12. Elles ont été réparties en 2 groupes (avec ou sans déficit en vitamine B12) selon le seuil de 0,2 ng/ml. Les caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales ont été recueillies et comparées entre les deux groupes et également selon l'existence d'une supplémentation ou non.

Résultats

Le groupe avec déficit était composé de 357 femmes contre 88 dans le groupe sans déficit. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les issues obstétricales et néonatales. En revanche, au sein du groupe avec déficit, on observait de manière significative plus de pré-éclampsies, plus de malformations fœtales et plus d'hémorragies du post-partum chez les patientes n'ayant pas eu de supplémentation en vitamine B12 versus les patientes ayant été supplémentées avec respectivement 14,7% versus 3,7% ($p < 0,001$), 11,9% versus 5,3% ($p = 0,028$) et 26,4% versus 16,8% ($p = 0,039$). De même, concernant les issues néonatales, on retrouvait significativement plus de scores d'Apgar inférieurs à 7 et davantage de transferts en unité de soins intensifs ou réanimation néonatale chez les patientes avec déficit et non supplémentées versus celles supplémentées avec respectivement 7,5% versus 1,7% ($p = 0,010$) et 17,3% versus 9,7% ($p = 0,045$).

Conclusion

L'absence d'identification de conséquences obstétricales et néonatales d'un déficit en vitamine B12 dans notre étude suggère de ne pas changer les pratiques actuelles de dosage de la vitamine B12 maternelle au cours de la grossesse. Cependant, lorsqu'un déficit en vitamine B12 est mis en évidence, sa supplémentation semble primordiale.

Composition du Jury :

Présidente : Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs : Docteur Yasmine OULD HAMOUD, Docteur Karine MENTION

Directrice de thèse : Docteur Louise GHESQUIERE