

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 septembre 2020  
Par Mlle Adèle VIAENE**

---

**Les compléments alimentaires pendant la grossesse :  
intérêts, risques et rôle du pharmacien d'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président:** Mme RIVIERE Céline, Maître de conférences en Pharmacognosie,  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur de thèse :** M. HENNEBELLE Thierry, Professeur en Pharmacognosie,  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** M. ULRICH Bernard, Docteur en Pharmacie, La Madeleine





**Faculté de Pharmacie  
de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université de Lille**

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

**Faculté de Pharmacie**

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

**Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

**A mon président de jury, Madame Céline RIVIERE,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

**A mon directeur de thèse, Monsieur Thierry HENNEBELLE,**

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer et de m'avoir accompagnée dans la rédaction de cette thèse. Je vous remercie sincèrement de votre disponibilité et de vos conseils avisés.

**A Monsieur Bernard ULRICH,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ma demande fut évidente car vous avez été un maître de stage exemplaire, impliqué dans ma formation et profondément humain. J'ai beaucoup appris grâce à vous et votre épouse et je vous remercie grandement de votre accueil et de votre disponibilité. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous et je suis sincèrement honorée de vous avoir dans mon jury aujourd'hui.

**A Thomas,**

Tu m'as toujours épaulé dans les bons et les mauvais moments depuis cinq années déjà. Merci de ton soutien lors de mes nombreux moments de stress et de doute. Cette thèse marque la fin de mes études et le début d'une nouvelle vie ensemble, pleine de projets.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir permis de faire ces études, merci de votre soutien pendant ces six dernières années. Vous avez toujours eu confiance en moi et en ma réussite, et m'avez toujours poussé à voir plus haut.

**A ma sœur, Joséphine,**

Merci pour la relecture et tes conseils avisés sur le sujet. Mais aussi pour tous les bons moments passés ensemble et le partage de nos expériences.

**A mon frère, Augustin,** qui sait toujours me changer les idées quand il le faut.

**A ma marraine, Hélène,**

Qui m'a donné l'envie de faire ce métier et qui est une réelle source d'inspiration professionnelle. Merci pour ton soutien et tes conseils.

**A mes grands-parents, et à ma famille plus généralement,**

Merci de m'avoir encouragée durant ces années et de m'encourager chaque jour. Les moments ensemble sont précieux.

**A Laure,**

Un grand merci pour ta relecture minutieuse qui m'a beaucoup aidée. Tu es présente à mes côtés depuis de nombreuses années et tu sais toujours trouver les mots pour me soutenir et me rassurer. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, qui ne sont que les premiers d'une longue série.

**A mes amies de la fac, Ahsen, Clémence et Tifanie,**

Sans qui je n'aurai pas vécu ces années d'étude de la même manière. On a toujours su se soutenir dans les moments de stress des examens mais aussi dans les bons moments. Une nouvelle vie nous attend désormais.

**A mes anciens co-externes de Wasquehal, Alix et Antoine,**

Que j'ai découvert en 5<sup>e</sup> année hospitalo-universitaire, avec qui j'ai passé des moments mémorables et sans qui ce stage n'aurait pas été aussi agréable.

**A l'équipe de la pharmacie Botanique, Alexandra et Marine,**

Qui m'ont tant appris sur le métier de pharmacien lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année, de par leurs connaissances et leurs expériences, et avec qui j'ai passé de très bons moments. Merci pour tout, votre patience, votre bienveillance et vos nombreux conseils.

Et bien sûr, je n'oublie pas Brian, avec qui j'ai passé de bons moments de partage d'expérience en tant qu'étudiants.

**A Monsieur Vanpouille, Madame Erades et l'équipe de la Pharmacie du Grand Boulevard, Delphine, Emilie, Valérie et Inès,**

Je vous remercie de m'avoir accueilli en tant que jeune pharmacien et de m'avoir fait confiance.

Je remercie également les équipes de la **pharmacie Vancappel**, de la **pharmacie Cremers**, de la **Pharmacie de Dagneux**, et de la **Pharmacie Périllaud** d'avoir participé à ma formation en tant qu'étudiante en pharmacie et de leur gentillesse.

Et enfin, merci à toutes les personnes présentes en ce jour !



# Sommaire

<b>Remerciements</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>17</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>18</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>21</b>
<b>Partie 1 : Physiologie de la grossesse : de nouveaux besoins</b> .....	<b>22</b>
I. Modifications physiologiques de la grossesse .....	22
A. Modifications cardio-vasculaires .....	22
B. Modifications hématologiques .....	23
C. Modifications de l'appareil respiratoire .....	24
D. Modifications de l'appareil urinaire .....	24
E. Modifications de l'appareil digestif.....	25
F. Modifications du système endocrinien .....	26
G. Modifications dermatologiques (6) .....	32
H. Modification du métabolisme.....	32
II. Les besoins nutritionnels pendant la grossesse .....	34
A. Besoins en « macronutriments ».....	35
B. Besoins en « micronutriments ».....	38
III. Grossesses particulières .....	41
A. Adolescentes.....	41
B. Femmes issues de milieux défavorisés.....	41
C. Grossesses multiples .....	42
D. Grossesses rapprochées .....	42
E. Végétarisme/végétalisme.....	42
F. Tabagisme .....	42
G. Consommation d'alcool.....	43
H. Toxicomanie.....	43
IV. Suivi nutritionnel (19).....	44
<b>Partie 2 : Besoins en micronutriments</b> .....	<b>47</b>
I. La vitamine B9.....	47
A. Structure.....	47
B. Sources de vitamine B9 .....	48
C. Métabolisme (24) .....	50
D. Rôles.....	51
E. Particularités pendant la grossesse .....	53
F. Carence en vitamine B9.....	54

G.	Recommandations de supplémentation pendant la grossesse .....	56
II.	La vitamine D .....	57
A.	Structure.....	57
B.	Source alimentaire (36) .....	58
C.	Métabolisme .....	60
D.	Facteurs influençant la synthèse de vitamine D .....	63
E.	Particularités du métabolisme phosphocalcique chez la femme enceinte	64
F.	Effets.....	65
G.	L'insuffisance en vitamine D.....	67
H.	Conséquences d'une carence maternelle chez la mère (45) .....	68
I.	Conséquence d'une carence maternelle sur le fœtus(45) .....	70
J.	Recommandations : .....	70
K.	Equivalence vitamine D2 ou D3 ?(53) (54).....	71
III.	L'iode .....	72
A.	Généralités.....	72
B.	Sources .....	72
C.	Métabolisme de l'iode et synthèse des hormones thyroïdiennes(59,60)..	74
D.	Rôle des hormones thyroïdiennes (61)(60) .....	76
E.	Particularités pendant la grossesse .....	78
F.	La carence iodée.....	79
G.	Recommandations .....	82
IV.	Le fer .....	85
A.	Généralités.....	85
B.	Sources (71).....	85
C.	Métabolisme.....	87
D.	Rôle.....	91
E.	Carence martiale (76).....	91
F.	Particularités de la femme enceinte (76).....	91
G.	Recommandations .....	93
V.	Les acides gras oméga 3 .....	94
A.	Généralités.....	94
B.	Alimentation .....	94
C.	Métabolisme.....	94
D.	Rôle.....	95
E.	Métabolisme chez la femme enceinte (78).....	95
F.	Recommandations .....	96
VI.	Autres minéraux (80)(81)(82)(19).....	97

A.	Calcium .....	97
B.	Zinc (83) .....	98
C.	Magnésium.....	100
D.	Autres oligoéléments.....	101
VII.	Autres vitamines .....	102
A.	Vitamine A.....	102
B.	Vitamine du groupe B.....	104
C.	Vitamine C.....	107
D.	Vitamine E.....	108
E.	Vitamine K(84,85) .....	109
VIII.	Adéquation des apports en fonction des besoins (12) .....	110
<b>Partie 3 : Les compléments alimentaires grossesse à l'officine .....</b>		<b>112</b>
I.	Les compléments alimentaires .....	112
A.	Définitions .....	112
B.	Etiquetage et publicité .....	113
C.	Distinction avec le médicament.....	115
D.	Allégations de santé(89).....	117
E.	Le dioxyde de titane .....	119
II.	Les compléments alimentaires « grossesse » disponibles à l'officine .....	122
III.	Discussion .....	128
IV.	Risques des compléments alimentaires .....	132
V.	Conseils à l'officine : .....	134
<b>Conclusion .....</b>		<b>137</b>
<b>Annexes.....</b>		<b>138</b>
<b>Bibliographie.....</b>		<b>144</b>



# Liste des figures

Figure 1 : La production des stéroïdes placentaires (5).....	28
Figure 2 : Gain de poids recommandé au cours de la grossesse en fonction de l'IMC pré-gestationnel (12) .....	36
Figure 3 : Références nutritionnelles pour les femmes adultes et les femmes enceintes (EFSA 2017) .....	45
Figure 4 : Structure de l'acide folique (20).....	48
Figure 5 : Teneur en acide folique des aliments (D'après la table Ciqual 2020).....	49
Figure 6 : Rôles des folates (27).....	51
Figure 7 : Rôle de l'acide folique dans la synthèse du dTMP (28).....	52
Figure 8 : structure du cholécalciférol et de l'ergocalciférol (35).....	57
Figure 9 : Sources alimentaires de vitamine D d'après la table CIQUAL 2020.....	58
Figure 10 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D (40) .....	60
Figure 11 : Métabolisme de la vitamine D (41) .....	61
Figure 12 : Principaux sites de stockage de la vitamine D .....	63
Figure 13 : Structure de la tétra-iodothyronine (A), de la tri-iodothyronine (B) et de la 3,3',5'-tri-iodothyronine (T3 inverse) (C) .....	72
Figure 14 : Teneur en iode des aliments (56).....	73
Figure 15 : Synthèse des hormones thyroïdiennes (60) .....	74
Figure 16 : Statut en iode de la population selon l'iodurie médiane (56) .....	79
Figure 17 : Besoins iodés durant la grossesse selon les sociétés savantes(16) .....	83
Figure 18 : Teneur en fer moyenne et quantité de fer absorbé des principales sources alimentaires, d'après la table CIQUAL 2017 (72).....	86
Figure 19 : Représentation schématique du cycle du fer (75) .....	88
Figure 20 : Impact des stimuli sur l'expression d'hepcidine (73).....	90
Figure 21 : Apports moyens observés dans l'étude INCA 3 pour les vitamines et minéraux mis en regard des références nutritionnelles en vigueur (12) .....	110
Figure 22 : Etiquetage des compléments alimentaires (87).....	114
Figure 23 : Tableau comparatif entre le médicament et le complément alimentaire (88) .....	116
Figure 24 : Tableau comparatif de la composition des compléments alimentaires spécial grossesse .....	127
Figure 25 : Teneur en folates de quelques aliments (108) .....	134
Figure 26 : Repères de consommation pour les femmes enceintes (108).....	136

# Liste des abréviations

**25(OH)D<sub>3</sub>** : 25 hydroxycholécalférol

**1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>** : 1,25 dihydroxycholécalférol = calcitriol

**ALA** : Acide alpha-Linolénique

**ADN** : Acide DesoxyRibonucléique

**AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

**AFTN** : Anomalies de Fermeture du Tube Neural

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANMV** : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail

**ARN** : Acide RiboNucléique

**AS** : Apport Satisfaisant

**CA** : Complément Alimentaire

**COX** : CycloOXygénase

**CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

**DBP** : D vitamin Binding Protein

**DGCCRF** : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

**DHA** : Acide DocosaHexaénoïque

**DHF** : Acide DiHydroFolique

**dTMP** : désoxyThymidine MonoPhosphate

**dUMP** : désoxyUridylate MonoPhosphate

**EFSA** : European Food Safety Authority : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

**ELFE** : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

**EPA** : Acide EicosaPentaénoïque

**EMA** : Agence Européenne du Médicament

**FAD** : Flavine Adenine Dinucléotide

**FIGLU** : acide formyl-glutamique

**FSH** : Hormone Foliculo-Stimulante

**IOM** : Institute Of Medicine  
**INCA** : Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires  
**IR** : Intervalle de Référence  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HCG** : Hormone Gonadotrophine Chorionique  
**HPL** : Hormone Lactogénique Placentaire  
**JO** : Journal Officiel  
**LA** : Acide Linoléique  
**LH** : Hormone Lutéinisante  
**LOX** : Lipoxygénase  
**LSS** : Limite Supérieure de Sécurité  
**MS** : Méthionine Synthase  
**MTHFR** : Methylene-THF réductase  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OR** : Odds Ratio  
**PNNS** : Plan National Nutrition et Santé  
**PTH** : Parathyroid Hormon ou parathormone  
**PTHrP** : Parathyroid hormon related protein  
**RNP** : Référence Nutritionnelle pour la Population  
**SA** : Semaine d'Aménorrhée  
**SAM** : S-adenosyl-methionine  
**SRAA** : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone  
Etude **SU.VI.MAX** : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants  
**TBG** : Thyroxin Binding Protein  
**TBPA** : Thyroxin binding pré-albumin  
**THF** : Tetra Hydro Folate  
**TPO** : ThyroPerOxydase  
**TSH** : Thyroid Stimulating Hormon  
**VDR** : Vitamin D Receptor  
**VGM** : Volume Globulaire Moyen



# Introduction

La grossesse est un bouleversement physique, le corps doit s'adapter pour permettre le développement du fœtus, mais aussi psychique, c'est une période de grand questionnement et l'éventail de choix en matière d'information peut paraître déroutant.

Les besoins nutritionnels sont augmentés durant la grossesse. Bien que ces besoins soient théoriquement couverts par une alimentation équilibrée et variée, les déficits nutritionnels sont fréquents durant la grossesse. Ceci pose la question de l'intérêt d'une supplémentation pendant la grossesse voire dès la période pré-conceptionnelle.

En 2017, dans le cadre de son dispositif national de nutrivigilance, des signalements de cas d'hypercalcémie néonatale et d'hypothyroïdie congénitale impliquant des compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes ont été rapportés à l'ANSES. L'utilisation des compléments alimentaires « grossesse » peut ainsi faire l'objet de controverses.

Cette thèse a pour objectif d'exposer leurs intérêts et leurs risques.

Nous commencerons en développant les modifications physiologiques intervenant pendant la grossesse pour assurer son bon déroulement. La seconde partie aura pour but d'expliquer l'intérêt des micronutriments dont les besoins sont augmentés : leurs métabolismes, leurs rôles, les besoins ainsi que les recommandations officielles. Nous nous concentrerons essentiellement sur les nutriments « pivots » pendant la grossesse : l'acide folique, la vitamine D, l'iode et le fer.

Enfin nous parlerons des compléments alimentaires « grossesse », leur législation, leur composition (de manière non exhaustive) et nous en discuterons. Nous finirons par des conseils nutritionnels primordiaux que le pharmacien d'officine pourra donner à une femme enceinte se présentant à l'officine.

# Partie 1 : Physiologie de la grossesse : de nouveaux besoins

Selon l'OMS, la grossesse est la période qui s'écoule depuis la conception jusqu'à la naissance du bébé. Elle dure en moyenne 280 jours à partir de la date des dernières règles (40 semaines d'aménorrhée) et 266 jours à partir de la fécondation (38 semaines) ce qui fait environ 9 mois calendaire.

Pendant la grossesse, de nombreux changements physiologiques et adaptations métaboliques sont nécessaires à son bon déroulement. Ceux-ci redeviennent, pour la plupart, normaux après l'accouchement.

Nous allons donc voir dans cette première partie les modifications et les adaptations ayant lieu chez la maman. Certains arrivent très rapidement afin d'anticiper les besoins futurs du fœtus, d'autres plus tardivement.

Nous verrons ensuite les besoins nutritionnels chez la femme enceinte ainsi que les grossesses qui nécessitent un suivi nutritionnel particulier.

## I. Modifications physiologiques de la grossesse

(1) (2)

### A. Modifications cardio-vasculaires

Pour permettre la perfusion du placenta, le débit cardiaque (DC) s'élève de 30 à 50 %, dès la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse. Cela est dû en partie aux œstrogènes qui ont un effet inotrope positif.

Cette modification importante du DC est aussi fonction de la position : en effet lorsque la femme est en décubitus dorsal, l'utérus grévide appuie sur la veine cave inférieure et donc diminue le retour veineux, ce qui entraîne une hypotension maternelle ainsi qu'une diminution de la fonction foeto-placentaire due à l'hypo perfusion placentaire.

L'accroissement du DC entraîne par conséquent une augmentation de la fréquence cardiaque, passant généralement de 70 battements/min à 80 ou 90 battements/min.

Les résistances vasculaires périphériques baissent de la 7<sup>ème</sup> à la 24<sup>ème</sup> semaine, ce qui entraîne une vasodilatation générale permettant à la tension artérielle de rester normale malgré cette augmentation du débit cardiaque.

Durant la grossesse, les chiffres tensionnels maximaux admis sont de 140 mmHg pour la pression systolique et 90 mmHg pour la pression diastolique. (1)

## **B. Modifications hématologiques**

Le volume sanguin augmente proportionnellement au DC, cette augmentation est plus importante au niveau plasmatique (près de 50 %) qu'au niveau de la masse des globules rouges. Ceci entraîne une hémodilution et le taux de l'hémoglobine peut donc chuter. On parle d'anémie chez la femme enceinte lorsque l'hémoglobine est à moins de 11 g/L.

Cette hypervolémie et hémodilution entraînent une diminution de la viscosité qui explique une diminution des résistances vasculaires périphériques et donc de la vasodilatation générale.

L'augmentation du volume sanguin maternel (et donc cette anémie dite physiologique) permet d'anticiper et de supporter une perte sanguine plus ou moins importante lors de l'accouchement.

Il y a une augmentation de la masse des hématies permettant de couvrir les besoins supplémentaires en dioxygène.

La grossesse entraîne également une modification de l'hémostase. On observe, une augmentation de l'activité fibrinolytique avec une augmentation du fibrinogène. Mais également des facteurs de coagulation comme les facteurs I, VII, VIII, IX, et X. Ces modifications permettant d'éviter une hémorragie excessive lors de l'accouchement. Parallèlement à cela, la diminution de l'antithrombine III et de l'activité fibrinolytique entraîne un état d'hypercoagulabilité, pouvant augmenter la survenue de thromboses. Néanmoins, il existe une thrombopénie physiologique en fin de grossesse.

### **C. Modifications de l'appareil respiratoire**

Pour satisfaire les besoins en oxygène du fœtus, de nombreuses modifications respiratoires vont avoir lieu, notamment une hyperventilation dès le début de la grossesse. Celle-ci est partiellement due à la progestérone qui stimule les centres respiratoires. On aura donc une augmentation de la fréquence respiratoire (elle est d'environ 16 mouvements par minute contre 12 à 15 cycles chez une femme non enceinte) et de la consommation de dioxygène (O<sub>2</sub>).

Cette hyperventilation persistante aboutit le plus souvent à une hypocapnie (diminution de la pression partielle en dioxyde de carbone) responsable d'une dyspnée. Cette dyspnée est augmentée lors d'un effort parfois même minime. Environ une femme enceinte sur deux se sent essouffée, ce qui est tout à fait normal.

On assiste, de plus, à des modifications anatomiques dès la dixième semaine d'aménorrhée. Le diaphragme s'élève et le thorax s'élargit.

### **D. Modifications de l'appareil urinaire**

La fonction rénale va globalement augmenter, parallèlement à la fonction cardiaque.

La filtration glomérulaire augmente de 30 à 50 % tout comme le débit plasmatique rénal, dus à l'augmentation du débit cardiaque. Cette augmentation diminue vers la fin de la grossesse car la compression de la veine cave inférieure fait baisser le débit cardiaque.

Le débit de filtration globulaire (DFG) augmente de 15 % en début de grossesse et peut aller jusqu'à augmenter de 50 à 70 % à la fin. Cet accroissement va augmenter la clairance rénale et faire diminuer la créatininémie. L'uricémie est également diminuée dû à l'augmentation de l'excrétion d'acide urique.

L'excrétion des acides aminés et des protéines augmentent jusqu'à 2 grammes par jour, il faudra donc faire attention aux apports protéiniques.

Globalement, à cause du liquide amniotique et du volume plasmatique, on a une augmentation du pool corporel de l'eau de 6 à 8 L. Ceci permet de contrebalancer la diminution de la pression oncotique liée à l'hémodilution et la diminution de la concentration de protéine.

La réabsorption du glucose est légèrement diminuée ce qui peut justifier la présence de glycosurie pendant la grossesse, qui n'est pas forcément synonyme de diabète gestationnel. Il y a néanmoins un contrôle de la glycosurie et de l'albuminurie tous les mois.

L'utérus appuie fortement sur la vessie, ce qui entraîne des pollakiuries (augmentation de la fréquence des mictions). La vessie augmente de volume, surtout en fin de grossesse. La progestérone ayant une action vasodilatatrice, elle provoque une dilatation des uretères, ce qui peut favoriser les infections par stase urinaire. C'est pour cette raison qu'un bilan urinaire est fait mensuellement et que toute bactériurie est traitée, même sans signe fonctionnel urinaire, pour éviter de grosses cystites et des pyélonéphrites. Toute infection peut entraîner des contractions et donc un risque d'accouchement prématuré.

La fonction rénale est également très sensible aux changements de position pendant la grossesse. Normalement, la fonction rénale augmente en position couchée, et baisse en étant debout ; ces différences sont accentuées pendant la grossesse.

Cette augmentation positionnelle de la fonction rénale permet d'expliquer la sensation de besoins plus fréquents d'uriner pendant le sommeil au cours de la grossesse.

## **E. Modifications de l'appareil digestif**

L'adaptation des fonctions digestives est très importante dès le début de la grossesse.

La progestérone, ayant une action relaxante sur les muscles lisses, entraîne un ralentissement global de l'appareil digestif. La vidange gastrique est plus lente et les sphincters œsophagiens sont plus souples, ce qui peut occasionner des reflux gastro-œsophagiens et du pyrosis.

Le transit est également ralenti, ce qui permet une meilleure absorption intestinale. On a donc une absorption de l'eau par le colon plus importante, ajoutée à la pression exercée par l'utérus sur le rectum, cela provoque fréquemment une constipation voire des hémorroïdes (risque aggravé par le mauvais retour veineux).

Enfin, les œstrogènes étant hypercholestérolémiant, les lithiases sont plus fréquentes. La progestérone, de par son effet myorelaxant, favorise la stase et donc la formation de calculs.

Le taux élevé d'HCG entraîne des nausées et vomissements en début de grossesse.

## **F. Modifications du système endocrinien**

(3)(4)

La grossesse modifie la fonction de la plupart des glandes endocrines, en effet le placenta produit de grandes quantités d'hormones.

### **1. Le placenta**

Le placenta, en plus de sa fonction de transport, possède une grande fonction endocrinienne. Néanmoins, il est considéré comme un organe endocrine incomplet car il a besoin de précurseurs maternels ou fœtaux pour synthétiser ses hormones.

Il existe 2 types d'hormones placentaires, les hormones stéroïdiennes et les hormones peptidiques. Ces hormones permettent le maintien de la grossesse, la croissance et le développement du fœtus

#### **a. Les hormones stéroïdiennes**

La progestérone et les œstrogènes sont des hormones stéroïdiennes, sécrétées au premier trimestre par le corps jaune gravide, puis par le placenta au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre.

##### **o La progestérone**

La progestérone est tout d'abord synthétisée par le corps jaune gravidique jusqu'à la 7<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée puis le placenta prend le relai jusqu'à la 11<sup>e</sup> semaine.

Enfin, à partir de la 11<sup>e</sup> SA, la progestérone est synthétisée par les cellules du syncytiotrophoblaste à partir du cholestérol maternel (d'où le terme d'organe endocrine incomplet).

Son rôle principal est de maintenir la gestation, notamment en s'opposant à la contraction musculaire utérine. Elle diminue les taux de calcium permettant de diminuer l'excitabilité musculaire. Par son action myorelaxante, elle agit également sur l'organisme maternel, notamment au niveau digestif où elle ralentit la digestion ainsi que le transit. Au niveau urinaire, elle entraîne une vasodilatation urétrale.

Enfin, environ 25 % de la progestérone est transféré au fœtus comme précurseurs pour la synthèse des corticostéroïdes au niveau surrénalien.

La progestérone rend compte de l'activité du placenta, contrairement aux œstrogènes qui rendent compte du développement du fœtus.

En synergie avec les œstrogènes, la progestérone assure la trophicité de l'endomètre, prépare la glande mammaire et inhibe l'ovulation.

- **Les œstrogènes**

Les œstrogènes sont synthétisés à partir de la huitième semaine de grossesse environ.

Les œstrogènes ont la particularité de ne pouvoir être synthétisé par le placenta, seul. Leur synthèse nécessite des précurseurs qui peuvent venir de la mère comme du fœtus. Ceux-ci viennent des corticosurrénales maternelles et fœtales mais également du foie fœtal.

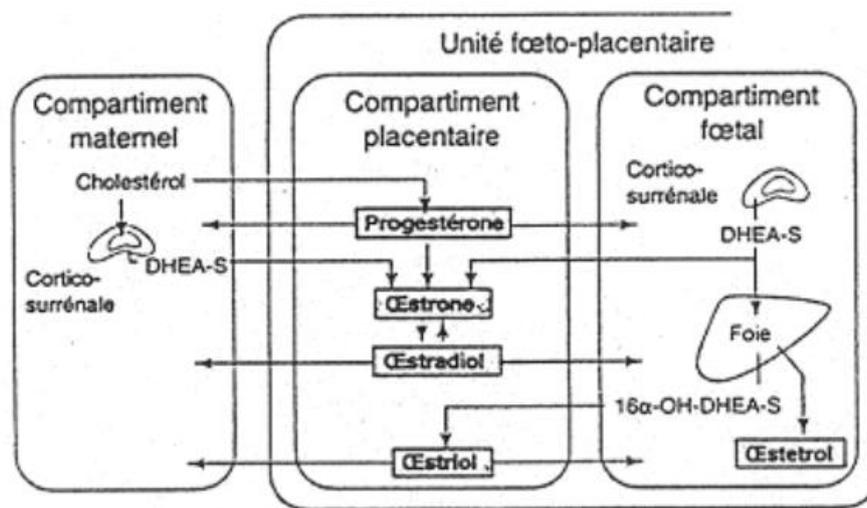
Il existe 3 types d'hormones œstrogéniques : L'œstriol, l'œstradiol et l'œstrone

Elles sont toutes trois synthétisées à partir de la DHEA sulfatée. Celle-ci est produite par les corticosurrénales de la mère et du fœtus pour l'œstrone et l'œstradiol, et uniquement du fœtus pour l'œstriol.

La DHEA-s passe dans le placenta par l'action d'une sulfatase qui va donner de la DHEA libre, elle-même se transformant en :

- $\delta$ -4-androsténédione qui, sous l'action de l'aromatase, donnera l'**œstrone**
- Testostérone, qui sous l'action de l'aromatase, donnera l'**œstradiol**

En parallèle, le foie du fœtus va produire la 16- $\alpha$ -hydroxylase (il est le seul à pouvoir la produire) permettant de donner l'**œstriol**.



**Figure 1** : La production des stéroïdes placentaires (5)

A terme, la sécrétion d'œstrogène est d'environ 40 mg par jour.

L'œstriol représente 90% des œstrogènes à partir du 3<sup>e</sup> mois de grossesse mais n'est pas décelable antérieurement.

L'œstrone et l'œstradiol augmentent rapidement au début de grossesse mais ne représentent pas une majorité des œstrogènes.

Leur rôle est de maintenir la grossesse par notamment la prolifération de l'endomètre. Ils permettent également le développement du fœtus et de la glande mammaire en coopération avec la progéstérone. Ils inhibent néanmoins la lactation.

Les œstrogènes sont régulés par la LH et l'hCG, qui peuvent plus ou moins augmenter l'activité de l'aromatase placentaire.

## b. Les hormones peptidiques

### ○ **L'hormone Chorionique Gonadotrop(h)e (hCG)**

L'hormone gonadotrophine chorionique est l'hormone de grossesse la plus connue, en effet elle est utilisée pour le diagnostic de la grossesse. Elle est produite très rapidement à partir du 7<sup>e</sup> jour après la fécondation, lorsque l'œuf s'implante. Sa concentration augmente très rapidement, doublant tous les 2 à 3 jours, avec un taux maximal à 2 mois et demi de grossesse (environ 10<sup>e</sup> semaine de grossesse). Son taux diminue jusqu'au 4<sup>e</sup> mois de grossesse (environ la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse) puis se stabilise jusqu'à l'accouchement.

Elle est synthétisée par le syncytiotrophoblaste du placenta, elle possède 2 chaînes, une chaîne alpha commune à la LH, la FSH et la TSH et une chaîne bêta spécifique. Cette chaîne commune lui confère des propriétés similaires à la LH, notamment une action lutéotrope. Elle transforme le corps jaune cyclique en corps jaune gravidique, lui permettant de garder son action sécrétoire notamment de la progestérone et de l'estradiol jusqu'à ce que le placenta puisse assurer cette fonction seul. Enfin, elle empêche l'évacuation des muqueuses de l'endomètre.

Elle inhibe également la FSH et la LH, bloquant ainsi l'ovulation.

### ○ **L'hormone Lactogénique Placentaire (HPL)**

L'hormone placentaire lactogène est sécrétée par le syncytiotrophoblaste dès la 6<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, elle augmente jusqu'à la 36<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée puis se stabilise. La sécrétion est fonction du développement du placenta et reflète l'état fonctionnel de celui-ci.

Sa structure est proche de l'hormone de croissance ce qui lui permet de jouer un rôle dans la croissance et la nutrition fœtale. Elle favorise le passage des nutriments vers le fœtus.

Son rôle principal est d'être mammothrope, elle prépare la survenue de la lactation tout en inhibant la prolactine pour ne pas avoir de production de lait avant l'accouchement.

Elle est également antagoniste de l'insuline et diminue ainsi son action. Toutefois, elle favorise la synthèse des protéines, la lipogenèse ainsi que la libération des acides gras libres.

## 2. Les glandes endocrines maternelles

### a. L'hypophyse

Pendant la grossesse, la masse de l'hypophyse double, il passe de 0,4 à 0,8 g en fin de grossesse. L'hypophyse sécrète notamment la prolactine et l'ocytocine ;

La prolactine, synthétisée par l'antéhypophyse, augmente progressivement pendant la grossesse, elle stimule les tissus constitutifs de la glande mammaire pour préparer la lactation.

L'ocytocine est sécrétée en fin de grossesse et facilitera les contractions lors du travail.

### b. La thyroïde

Au début de la grossesse, la concentration d'iode est diminuée car la filtration rénale est augmentée. Pour compenser cette baisse, une légère hypertrophie de la thyroïde se met en place. Ceci va entraîner un accroissement de l'activité thyroïdienne.

De plus, l'augmentation des taux de la principale protéine liant la thyroxine, la Thyroxin Binding Protein (TBG), diminue la concentration des hormones T3 et T4 libres ainsi que la TSH. Le taux de T3 et T4 totales s'élève ce qui rend leurs dosages inutiles.

Enfin, le pic d'HCG, en début de grossesse, contribue à la stimulation de l'activité thyroïdienne, la TSH baissant à cette période.

Un léger goitre peut donc être palpable, par carence iodée, retrouvé chez environ 50 % des femmes enceintes.

Les besoins en iode sont donc augmentés.

### c. Les parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes vont s'hypertrophier car le métabolisme phosphocalcique est augmenté. Les besoins en calcium sont fortement augmentés, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre. Ils sont principalement liés à la minéralisation du squelette fœtal. Les besoins calciques fœtaux peuvent atteindre 300 mg/jour en fin de grossesse.

Pour cela, des modifications maternelles vont se mettre en place :

- L'absorption intestinale du calcium est augmentée
- L'excrétion rénale du calcium est diminuée

Dans ces conditions, la parathormone va augmenter vers la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée ainsi que la calcitonine par effet compensatoire.

Cette hypercalcémie maternelle n'est pas observée car le calcium bénéficiera au fœtus. Celui-ci répond à cette hypercalcémie en augmentant sa calcitonine et en diminuant sa PTH, favorisant ainsi sa croissance osseuse. On n'observe donc pas d'hypercalcémie maternelle.

### d. Les glandes surrénales

- L'aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé pendant la grossesse. L'aldostérone est donc augmentée, ce qui entraîne une rétention hydrique, mais elle est contrecarrée par la progestérone qui permet d'éviter une trop forte rétention de sodium.

- Le cortisol

Le taux de cortisol double en début de grossesse en raison de l'augmentation de sa protéine de transport, la transcortine.

La fraction libre reste stable, on n'observe donc pas d'impact clinique notable.

## **G. Modifications dermatologiques (6)**

Les modifications dermatologiques sont à l'origine de beaucoup de plaintes des mamans et peuvent être évitées par quelques conseils.

Dans près de 90 % des cas, une hyperpigmentation corporelle est observée, notamment au niveau de l'aréole mammaire, la région péri-ombilicale et la ligne médiane abdominale.

Un chloasma, ou « masque de grossesse » apparaît pour 70 % des femmes enceintes. Il s'agit de nappes maculeuses irrégulières, sur les zones exposées au soleil, notamment le visage et le cou. Ce chloasma s'atténue entre 6 et 18 mois après l'accouchement.

Il est conseillé d'éviter de trop s'exposer au soleil et d'utiliser des crèmes solaires à indice de protection élevé.

Enfin, les vergetures, apparaissent souvent au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre à cause des distensions mécaniques de la peau et d'une fragilisation des fibres de collagène et d'élastine. Elles sont rouges violacées au début puis palissent par la suite mais ne disparaissent que dans très peu de cas.

## **H. Modification du métabolisme**

### **1. Métabolisme basal**

Le métabolisme basal s'élève de 15 à 30 % en raison du développement de l'unité foeto-placentaire. (1)

On estime que 25 % permet de répondre aux besoins liés au travail supplémentaire du cœur et des poumons. 75 % sont destinés à fournir les besoins en énergie de l'unité foeto-placentaire.

Au premier et deuxième trimestre, la tendance est à l'anabolisme. La croissance fœtale est faible et la mère va stocker des réserves.

Lors du troisième trimestre, c'est l'inverse, le catabolisme va permettre la mobilisation des réserves maternelles au profit du fœtus, la croissance est donc beaucoup plus importante.

## 2. Métabolisme glucidique

(2)

Le glucose est la principale source d'énergie pour le fœtus. A cet effet, la production d'hydrate de carbone est augmentée pour assurer les besoins en glucose qui atteignent 150 g par jour dans le troisième trimestre.(7)

Au 1<sup>er</sup> trimestre, le nombre de cellules bêta des îlots pancréatiques de Langerhans augmentent sous l'effet des œstrogènes et de la progestérone. Ceci permettant une sécrétion d'insuline suffisante pour maintenir une glycémie normale.

Cet hyperinsulinisme va également permettre le stockage rapide des nutriments.

Lors de la 2<sup>e</sup> moitié de grossesse, la tendance va à l'hyperglycémie. On observe une insulino-résistance périphérique, en partie due à la progestérone et à l'HPL. L'HPL est une hormone antagoniste de l'insuline (hyperglycémiant) et lipolytique. Elle va limiter le stockage des graisses maternelles dans le tissu adipeux. Ainsi, le glucose est préférentiellement orienté vers le fœtus, et les acides gras libres et triglycérides seront pour les besoins maternels.

Si l'activité pancréatique est normale, l'adaptation de l'insuline en postprandial se fait bien. Par contre, s'il y a une déficience, le pancréas n'arrive pas à suivre cette augmentation de la glycémie. Il apparaît alors un diabète gestationnel.

## 3. Métabolisme lipidique

En début de grossesse, la progestérone et l'insuline augmentent la lipogénèse et donc le stockage de lipides dans le tissu adipeux. L'augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase dans les tissus adipeux permet de stocker les lipoprotéines sous forme de triglycérides. Ceci entraîne une augmentation des triglycérides de 20 % dès la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse (7), des phospholipides et du cholestérol dans le sang.

Ces lipides sont nécessaires dans la prévention des carences en vitamines liposolubles mais ne doivent pas excéder 30 % de la ration alimentaire.

Lors du 3<sup>e</sup> trimestre, ces lipides stockés vont être utilisés par l'organisme maternel, afin de laisser le glucose au fœtus. Cette augmentation de la mobilisation des réserves lipidiques est due notamment à l'absence de réponse à l'insuline des tissus périphérique (7). La lipogenèse sera donc réduite au niveau du tissu adipeux. L'activité de la lipoprotéine lipase apparaît au niveau de la glande mammaire.

#### 4. Métabolisme protéique (1)

Au cours des 3 premiers mois de grossesse, le taux de protéines totales plasmatiques diminue rapidement, il se stabilise par la suite. (1)

L'albumine est la protéine la plus touchée par cette diminution, liée probablement à l'hémodilution. L'albumine étant la protéine de transports de nombreuses substances, celles-ci voient leur capacité de transport diminuée.

A l'inverse, les  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$  globulines sont légèrement augmentées.

La pression oncotique des protéines diminue.

On observe également la baisse du catabolisme musculaire avec notamment une rétention azotée, le bilan azoté est donc positif.

Les acides aminés maternels sont fortement transférés au fœtus afin que la biosynthèse des protéines se fasse.

## II. Les besoins nutritionnels pendant la grossesse

(8) (9)(10)

La grossesse nécessite une adaptation des besoins nutritionnels, des besoins propres à la maman, des besoins du fœtus et enfin des besoins pour préparer l'organisme à l'allaitement.

Cela implique des apports adaptés en macronutriments, comme les glucides, lipides et protides mais aussi en micronutriments comme les vitamines et minéraux.

## A. Besoins en « macronutriments »

### 1. Les besoins énergétiques

On estime que le coût énergétique de la grossesse est d'environ 76 500 kcal selon l'EFSA soit environ 280 kcal par jour.(11)

Cet apport énergétique augmente de 70 kcal au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, de 260 kcal au second et de 500 kcal au dernier trimestre de grossesse. (11) Ce qui équivaut à environ 2500 kcal/jour au dernier trimestre de grossesse ;

Pour faire face à cette charge supplémentaire, l'appétit est augmenté. On observe généralement un gain de poids de :

- + 1 kg/mois jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois.
- + 2 kg/mois au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre

On considère qu'une prise de poids de 12 kg est optimale (11) pour la santé du fœtus pour une femme de poids initial « normal » (IMC de 18 à 25 kg/m<sup>2</sup>) dont la répartition peut être la suivante :

- 5 kg de tissus nouveaux (fœtus, placenta, liquide amniotique)
- 3 kg de tissus dont la masse augmente (utérus, seins, liquide extracellulaire).
- 4 kg de dépôts lipidiques

La prise de poids peut être plus importante, en raison de : (1)

- ⇒ La formation de réserves de graisses. Il s'agit d'une adaptation pour pouvoir disposer de réserves en fin de grossesse et/ou pour l'allaitement
- ⇒ L'accumulation de liquide interstitiel et d'eau extracellulaire (œdème physiologique des membres inférieurs par exemple)

Ceci est lié à l'augmentation de la pression veineuse, à la modification de la perméabilité des capillaires induite par les œstrogènes et les variations de protidémie.

<b>Catégories d'IMC à la conception</b> <i>(en kg/m<sup>2</sup>)</i>	<b>Gain pondéral recommandé en</b> <b>France</b> <i>(en kg)</i>
<b>IMC &lt; 18,5</b>	12,5 à 18
<b>IMC entre 18,5 et 25</b>	11,5 à 16
<b>IMC entre 26 et 30</b>	7 à 11,5
<b>IMC &gt; 30</b>	6 à 7

**Figure 2** : Gain de poids recommandé au cours de la grossesse en fonction de l'IMC pré-gestationnel (12)

La prise de poids doit être suivie durant la grossesse. En effet, si elle est trop élevée, elle est associée à un risque de diabète gestationnel (risque relatif = 2,8 à 6,5) et donc un risque de macrosomie. Le risque thromboembolique et d'hypertension artérielle est également augmenté (avec un Risque Relatif de 3,6 à 30 en cas d'obésité)(13).

A long terme, il y a un risque d'obésité maternelle qui persiste après l'accouchement. A l'inverse, un gain pondéral faible ou insuffisant peut augmenter le risque de fausse couche, causer des retards de croissance intra utérins, des risques de prématurité et de morbidité néonatale plus élevés. Enfin, un apport calorique faible entraîne la production de corps cétoniques néfastes pour le développement cérébral fœtal ;

## **2. Les besoins en glucides**

Le glucose étant la principale source d'énergie du fœtus, les besoins glucidiques sont importants. Les glucides doivent couvrir environ 50 à 55 % des apports journaliers, soit 150 g par jour en fin de grossesse. (7)

Le glucose circulant maternel est redirigé vers le fœtus, c'est la raison pour laquelle l'homéostasie glucidique est maintenue chez la femme enceinte malgré une résistance à l'insuline au deuxième trimestre, déjà évoquée. (7) Les apports en sucres simples et rapides ne doivent pas excéder 10 %. Les 40 % restants doivent être apportés sous forme de sucres complexes pour leur absorption lente et leur apport énergétique plus durable. Par exemple, on peut recommander des pâtes, riz, pain, céréales, légumes secs, de préférence complets.

Il faut répartir ses apports en glucides complexes sur tous les repas, notamment au petit déjeuner. En effet, la femme enceinte n'est pas du tout résistante au jeûne du fait de l'hyperinsulinisme de début de grossesse. On aura donc une glycémie plus basse, d'environ 0,8 à 0,9 g/L. Sauter un repas comme le petit déjeuner (et donc prolonger le jeûne nocturne) entrainerait l'équivalent d'un jeûne d'une semaine et donc une augmentation du taux de corps cétoniques. Les corps cétoniques sont délétères pour le développement cérébral du fœtus. On conseille alors aux femmes enceintes de fractionner les repas et d'apporter une/des collation(s).

Dans les pays industrialisés, l'apport en glucides est largement suffisant voire en excès.

### 3. Les besoins en lipides

Les besoins en lipides doivent représenter 30 à 35 % de l'apport calorique total environ.

Les lipides possèdent 3 rôles essentiels :

- Rôle énergétique : 1 g de lipides fournit 9 calories.
- Rôle de transport des vitamines liposolubles : vitamine A, D, E et K
- Rôle structural, ils participent à la formation des membranes

Il faut avoir des apports diversifiés en AG, il faut notamment privilégier les apports en AG polyinsaturés essentiels, qui ne peuvent être synthétisés par l'homme.

Les acides linoléiques ( $\omega 6$ ) et linoléiques ( $\omega 3$ ) sont indispensables au développement cérébral. On les retrouve dans les poissons gras et les huiles végétales comme l'huile de colza, de noix, d'olive, de tournesol...

Il est bien sur conseiller d'éviter les fritures et les matières grasses animales.

Pendant la grossesse, il y a une augmentation du taux de lipides circulants, le bilan lipidique devra donc être interprété avec prudence.

#### **4. Les besoins en protéines**

Les protéines participent à la fabrication des muscles, des os et plus généralement des tissus du corps humain.

Les besoins protéiques sont de 60 à 70 g par jour, plus précisément, 1 g/j au premier trimestre, 9 g/j au deuxième et enfin 28 g/jour au dernier trimestre.(14)

Dans les pays industrialisés, l'alimentation couvrent largement ces besoins mais il faut néanmoins être vigilant chez les populations à risque, notamment les patientes issues de milieux défavorisés ou ayant un régime végétarien voire végétalien.

En effet, les protéines d'origines animales contiennent énormément d'acides aminés indispensables qui sont parfois déficitaires dans les protéines d'origine végétales.

Un régime végétalien est donc fortement déconseillé voire dangereux pendant la grossesse.

Une alimentation végétarienne peut couvrir les besoins protéiques pendant la grossesse lorsqu'on y associe une supplémentation en fer, vitamine B12 et calcium.

De manière générale, les principaux aliments riches en protéines sont les viandes, œufs, poissons, laitages, légumes secs et céréales.

### **B. Besoins en « micronutriments »**

Nous détaillerons cette partie dans la partie 3, nous donnerons donc ici quelques généralités sur les nutriments principaux. On entend par micronutriments, les vitamines et minéraux.

#### **1. Les minéraux**

##### ***a. Le fer***

Les besoins en fer augmentent durant la grossesse. Ces besoins évoluent durant la grossesse allant de 0,8 mg/j à 10 mg/j du premier au dernier trimestre. Il faut environ 1 g de fer pour couvrir les besoins totaux de la grossesse. (15)

Ils sont notamment dus à l'augmentation de la masse érythrocytaire ainsi qu'au développement du placenta. Pour répondre à ces besoins croissants, l'absorption intestinale du fer est augmentée.

Une faible concentration de fer entraîne une anémie ferriprive qui va majoritairement causer une grande fatigue chez la mère. De plus, il existe une relation entre anémie ferriprive et risque d'accouchement prématuré. (13)

### *b. L'iode*

Pendant la grossesse, la fonction thyroïdienne est fortement impactée, la clairance rénale de l'iode est augmentée (secondairement due à l'hyperestrogénie) et, de plus, les transferts vers le fœtus sont importants notamment pour la synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales. (13)

Les besoins iodés sont augmentés d'environ 50 µg/jour. On recommande donc un apport de 200 µg/jour. (16)

Pour couvrir ces besoins, il faut nécessairement apporter l'iode par l'alimentation (au travers de sels iodés, poissons, fruits de mer etc...) ou par supplémentation.

Dans certaines régions, les déficits en iode sont plus importants par exemple dans les alpes et le massif central.

Ces carences en iode vont impacter le développement cérébral de l'enfant, cela peut également entraîner l'apparition d'un goitre chez la mère ;

### *c. Le calcium*

Les besoins en calcium sont augmentés pendant la grossesse car il intervient dans la formation du squelette du fœtus. Cette augmentation se met majoritairement en place lors de la deuxième moitié de la grossesse avec un besoin estimé à 50 mg/j à 20 semaines d'aménorrhée augmentant jusqu'à 330 mg/j à 35 semaines d'aménorrhée (17).

Pour compenser ces besoins, des adaptations se font au niveau maternel pour préserver son homéostasie. On aura donc une augmentation de l'absorption intestinale de calcium.

De plus, l'augmentation de la parathormone, qui est une hormone hypercalcémiant, ainsi que celle de la vitamine D vont permettre l'accroissement de la concentration de calcium.

## 2. Les vitamines

### a. *La vitamine B9 ou acide folique*

Les besoins en acide folique augmentent pendant la grossesse afin de soutenir l'augmentation du volume sanguin.

Cette vitamine intervenant dans la synthèse des acides nucléiques, elle est essentielle au développement fœtal. Elle intervient également dans l'érythropoïèse.

Une carence en folates peut entraîner une anomalie de fermeture du tube neural et donc un spina bifida. Celle-ci survient au début de grossesse, c'est pourquoi l'acide folique est importante essentiellement au 1<sup>er</sup> trimestre. Elle dépend également des réserves pré-conceptionnelles de la mère.

Au niveau maternel, une carence peut entraîner une anémie macrocytaire.

### b. *La vitamine D*

La vitamine D permet l'assimilation du calcium, notamment au niveau intestinal. Elle a donc un rôle important dans la minéralisation osseuse du fœtus.

La vitamine D possède une synthèse endogène, dépendante des rayons UV.

On estime les besoins à 10 µg par jour pendant la grossesse et jusqu'à 25 µg au dernier trimestre.

### **III. Grossesses particulières**

(13)

#### **A. Adolescentes**

Les risques de fausses couches, de prématurité et de petits poids à la naissance sont plus importants chez les adolescentes. En effet, les adolescentes sont encore en période de croissance. Leurs besoins sont plus élevés notamment en calcium et en vitamine D. Il faut donc être vigilant sur la consommation de produits laitiers, environ 3 à 4 par jour.

Une prise de poids plus importante que chez la femme adulte est recommandée, due à une adaptation moindre.

De plus, les adolescentes peuvent être plus sujettes à des comportements à risque (consommation de tabac, de drogues) et doivent ainsi être encadrées.

#### **B. Femmes issues de milieux défavorisés**

Pour des raisons économiques, ces femmes mangent peu de fruits et légumes. Elles mangent fréquemment des produits raffinés, très sucrés, très salés. Il y aura donc des risques de surpoids mais aussi de mauvais apports en fer, folates, vitamines D.

Actuellement, l'étude ECAIL (Etude Clinique Alimentation Infantile) est en cours (initiée par le Pr Turck, hôpital Jeanne de Flandre, LILLE) afin d'évaluer les consommations alimentaires chez les femmes enceintes ainsi que sur des enfants de 0 à 2 ans, issus de famille en difficulté économique et sociale.

Cette étude a pour but de comparer l'efficacité de 2 programmes d'aide aux familles pour l'alimentation des femmes enceintes et de leurs enfants de 0 à 2 ans. En effet, une bonne alimentation est capitale de la grossesse aux 2 ans de vie en augmentant notamment le capital santé (diminution du risque d'obésité par exemple) pour le reste de la vie. Cette étude devrait être publiée d'ici 2022.

### **C. Grossesses multiples**

Il n'est pas nécessaire de manger deux fois plus car les besoins nutritionnels ne sont que légèrement supérieurs à une grossesse unique. La prise de poids doit prendre en compte la masse supplémentaire de tissus maternels et fœtaux, un gain de 16 à 20 kg est souhaitable chez une femme d'IMC normal. Néanmoins, les besoins en vitamines et en minéraux sont légèrement supérieurs il faut donc faire un point avec un professionnel de santé concernant une éventuelle supplémentation.

### **D. Grossesses rapprochées**

Lors de grossesses rapprochées, l'organisme a, en majorité, épuisé ses réserves en vitamine D, vitamine B9 et en fer. Ces éventuelles carences doivent être surveillées par un professionnel de santé qui peut également recommander une supplémentation.

### **E. Végétarisme/végétalisme**

Un régime végétarien correctement conduit permet d'apporter les éléments nutritifs nécessaires au cours de la grossesse. Il convient d'être vigilant sur les apports martiaux et calciques en cas d'éviction totale de produits animaux.

Néanmoins, le risque de ne consommer aucun produit d'origine animale est d'être carencé en vitamine B12. En effet, seuls les produits d'origines animales en contiennent. Il faudra donc compléter la femme enceinte en vitamine B12 (sous forme d'ampoule généralement)

Un régime végétalien ou végan peut être dangereux pendant la grossesse et doit être suivi de près par un médecin afin de pallier les carences éventuelles.

### **F. Tabagisme**

La consommation de tabac impacte le métabolisme des folates, vitamines B6, B12, C et E. Il est, en effet, augmenté, ce qui réduit leur concentration. De plus, le goût étant altéré, les femmes peuvent délaissé certains aliments notamment les fruits et les légumes.

Enfin, le tabagisme expose à des anomalies thyroïdiennes fœtales d'après une étude faite en 2008. (18)

## **G. Consommation d'alcool**

L'alcool est un agent tératogène pouvant entraîner un syndrome d'alcoolisation fœtal. En cas de consommation d'alcool, des déficits en vitamine B1 et B6 peuvent être aggravés, tout comme chez une adulte non gestante. Les calories alcooliques sont, de plus, mal métabolisées par le fœtus.

## **H. Toxicomanie**

La toxicomanie est à haut risque pendant la grossesse et occasionne des syndromes de sevrage plus ou moins importants selon la consommation. Il y a également des risques d'avortement spontané, notamment avec la cocaïne.

La toxicomanie pouvant être liée à des conditions socio-économiques précaires, la prise en charge nutritionnelle doit se faire par un professionnel de santé spécialisé.

#### **IV. Suivi nutritionnel** (19)

Le suivi nutritionnel est primordial lors d'une grossesse. Pour effectuer ce suivi, il convient de définir certains termes nutritionnels.

Les termes AJR (Apports Journaliers Recommandés) et ANC (Apports Nutritionnels Recommandés) ont été récemment réévalués et remplacés par le terme de références nutritionnelles.

Les **références nutritionnelles pour la population (RNP)** sont les apports qui couvrent les besoins de presque toute la population considérée. La RNP est calculée à partir de l'estimation des paramètres de la distribution du besoin. Le plus souvent la RNP est estimée à partir du **BNM (Besoin Nutritionnel Moyen** au sein d'une population) auquel on ajoute deux écart-types, pour déterminer ainsi l'apport qui couvre le besoin de 97,5% de la population. L'écart-type étant le plus souvent estimé à 15 % du BNM, et la RNP vaut alors 1,3 fois le BNM. Cette définition est consensuelle dans le monde. Elle correspond à celle de l'ancien terme apport nutritionnel conseillé, ANC, qui était également utilisé par extension pour différents types de référence nutritionnelle. Dans un souci de clarté, le terme d'ANC a été abandonné au profit de RNP et de deux nouveaux types de référence nutritionnelle : l'apport satisfaisant et l'intervalle de référence.

L'**apport satisfaisant (AS)** est l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant. C'est la référence nutritionnelle retenue lorsque la RNP ne peut pas être estimée faute de données suffisantes ou lorsqu'elle peut être estimée mais n'est pas jugée satisfaisante au regard d'observation de population à long terme.

L'**intervalle de référence (IR)** est l'intervalle d'apports considérés comme satisfaisant pour le maintien de la population en bonne santé.

	Femmes adultes (ANSES, 2016)	Femmes enceintes (EFSA, 2017)
Calcium (mg/j)	1000 (RNP)	1000 (RNP)
Fer (mg/j)	Entre 11 et 16 selon pertes menstruelles	16 (RNP)
Iode (µg/j)	150 (AS)	200 (AS)
Magnésium (mg/j)	360 (AS)	360 (AS)
Zinc (mg/j)	Entre 7,5 à 11 en fonction de la consommation de phytates	De 9,1 à 12,6 (RNP)
Cuivre (mg/j)	1 (RNP)	1,5 (AS)
Sélénium (µg/j)	70 (AS)	70 (AS)
Manganèse (mg/j)	2,5 (AS)	2,5 (AS)
Vitamine A (µg/j)	650 (RNP)	700 (RNP)
Vitamine B1 (mg/j)	1,2 (AS)	1,2 (AS)
Vitamine B2(mg/j)	1,5 (AS)	1,9 (RNP)
Vitamine B3 (mg/j)	14 (RNP)	14 (RNP)
Vitamine B5 (mg/j)	4,7 (AS)	5 (AS)
Vitamine B6 (mg/j)	1,5 (AS)	1,8 (RNP)
Vitamine B9 (µg/j)	330 (RNP)	600 (AS)
Vitamine B12 (µg/j)	4 (AS)	4,5 (AS)
Vitamine C (mg/j)	110 (RNP)	105 (RNP)
Vitamine D	15 (RNP)	15 (RNP)
Vitamine E (mg/j)	9,9 (AS)	9,9 (AS)

**Figure 3** : Références nutritionnelles pour les femmes adultes et les femmes enceintes (EFSA 2017)

La consultation prénuptiale n'existant plus depuis 2007, les femmes ayant un désir d'enfant sont invitées à prendre rendez-vous avec leur gynécologue, leur sage-femme ou leur médecin généraliste. Cette consultation « pré-conceptionnelle » permet de recevoir les informations et les recommandations adaptées avant une grossesse. Elle permettra de dépister d'éventuels déficit nutritionnels, de corriger certaines « mauvaises habitudes » alimentaires. C'est également l'occasion de faire un point sur la vaccination et de contrôler les pathologies chroniques.

## Partie 2 : Besoins en micronutriments

Comme dit précédemment, pendant la grossesse les besoins en micronutriments augmentent. Certains nutriments ont une action majeure dans le bon déroulement de la grossesse notamment : la vitamine B9, la vitamine D, l'iode, le fer et les omégas 3. Nous détaillerons ces 5 principaux micronutriments puis nous parlerons des autres vitamines et minéraux dont les besoins augmentent durant la grossesse mais sont globalement couverts par une alimentation équilibrée et variée.

### I. La vitamine B9

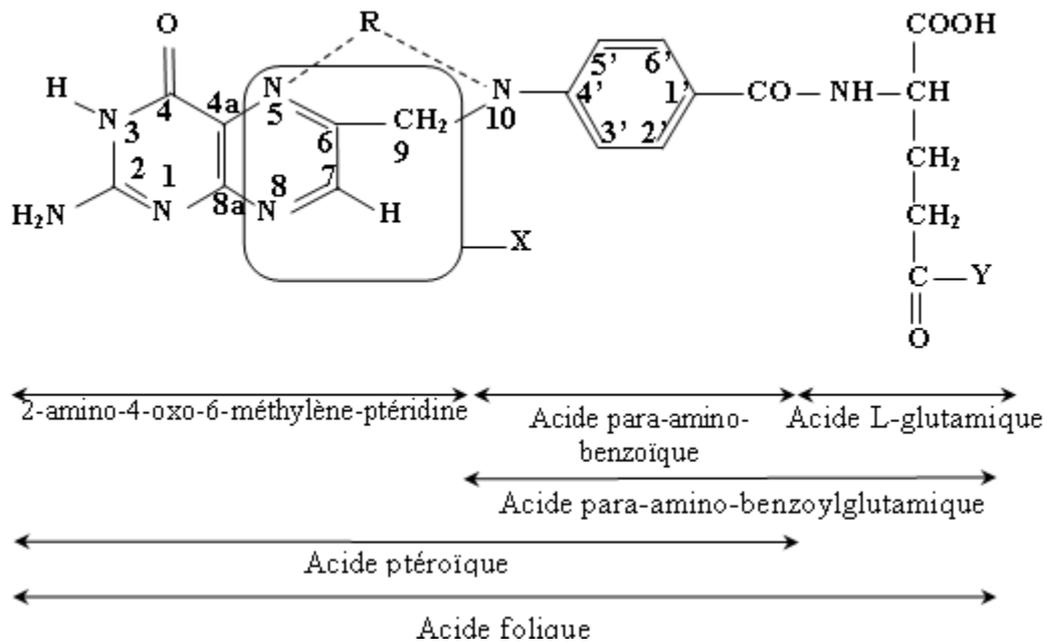
#### A. Structure

L'acide folique, communément appelé vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble non synthétisée par l'organisme, c'est-à-dire que les apports sont exclusivement exogènes (par l'alimentation).

La vitamine B9 a été isolée en 1941 à partir de feuilles d'épinards et fut synthétisée pour la première fois en 1945.

La vitamine B9 est un terme plutôt général regroupant l'acide folique et les folates. Le terme « folates » désignent l'état naturellement présent dans l'alimentation alors que l'acide folique désigne la forme synthétique. L'acide folique est plus stable et mieux absorbée, elle peut atteindre 85 % tandis que l'absorption des folates naturels est de l'ordre de 50 %. Elle est ainsi utilisée en thérapeutique dans les compléments alimentaires et dans l'alimentation enrichie. Pour tenir compte de cette différence de biodisponibilité, la notion d'équivalents folates alimentaires (EFA) peut être utilisée. Ainsi, 1 µg d'EFA équivaut à 1 µg de folates alimentaires et à 0,6 µg d'acide folique.

La forme métaboliquement active de la vitamine B9 est la forme réduite. Les formes réduites ayant une activité biologique sont : l'acide dihydrofolique (DHF) et l'acide tetrahydrofolique (THF). Les THF sont des donneurs de méthyle nécessaires à la division cellulaire.



**Figure 4** : Structure de l'acide folique (20)

L'acide folique est donc composé, comme on peut le voir sur le schéma, de :

- ✓ Une base ptéridine (2-amino-4-oxo-6-méthylène-ptéridine)
- ✓ Un acide para amino-benzoïque
- ✓ Un ou plusieurs acides glutamiques

Il existe à l'état naturel des folates comprenant un nombre variable de résidus glutamate.

## **B. Sources de vitamine B9**

### ✓ **Alimentation**

L'apport est exclusivement exogène et donc via l'alimentation. Comme son nom l'indique (« folium » signifiant feuille en latin) on trouve essentiellement les folates dans les légumes verts à feuilles. On en trouve également dans les légumineuses, les fruits à coques, la levure de bière, le germe de blé, le foie de veau,...On en trouve en petite quantité dans le lait de vache (environ 50 µg/L)(21)

Aliments	Teneur en folates (en µg pour 100g de produit)
<b>Foie cuit</b>	
- Poulet	580
- Veau	400
<b>Foie gras</b>	300 à 350
<b>Steak de soja</b>	300
<b>Jaune d'œuf cuit</b>	240
<b>Cresson, persil, pissenlit, épinards crus</b>	200
<b>Muesli moyen</b>	140
<b>Epinards cuit</b>	125
<b>Chou de Bruxelles</b>	110
<b>Graine de tournesol</b>	180
<b>Noisette</b>	200
<b>Noix</b>	135
<b>Melon</b>	100
<b>Brocolis cuits</b>	100
<b>Avocat</b>	80
<b>Fromage Saint Marcellin</b>	130

**Figure 5** : Teneur en acide folique des aliments (D'après la table Ciquel 2020)

✓ **Enrichissement des aliments**

Depuis 1998, les Etats-Unis ont introduit l'enrichissement obligatoire de la farine de blé en acide folique. Cette stratégie a ensuite été adoptée par le Canada et une vingtaine de pays d'Amérique latine. Cet enrichissement s'est accompagné d'une baisse significative de la prévalence du défaut de fermeture neural ainsi qu'une baisse des taux d'homocystéine plasmatiques.(22)

L'enrichissement des aliments est limité à 0,14 mg/100g afin d'éviter de masquer une carence en vitamine B12. (23)

## C. Métabolisme (24)

Les folates naturellement présents dans l'alimentation sont des polyglutamates. Les dérivés polyglutamates sont beaucoup mieux retenus dans les cellules que les monoglutamates (25). Les folates alimentaires sont beaucoup moins biodisponibles que la vitamine pure synthétisée, qui elle peut aller jusqu'à 90%.

L'absorption se fait majoritairement dans le jéjunum proximal par un processus pH dépendant (optimal entre 5,5 et 6) mais aussi par diffusion active. Pour être absorbées, ces formes polyglutamates deviennent des formes monoglutamates par déconjugaison. Les monoglutamates sont ensuite réduits en THF par la dihydrofolate réductase puis notamment méthylés en 5 méthyl tétrahydrofolate ou formylés en 5 formyl-tétrahydrofolate (acide folinique). Le 5-méthyl-THF est capable de traverser la barrière intestinale et de passer dans la circulation portale pour être amené au foie.

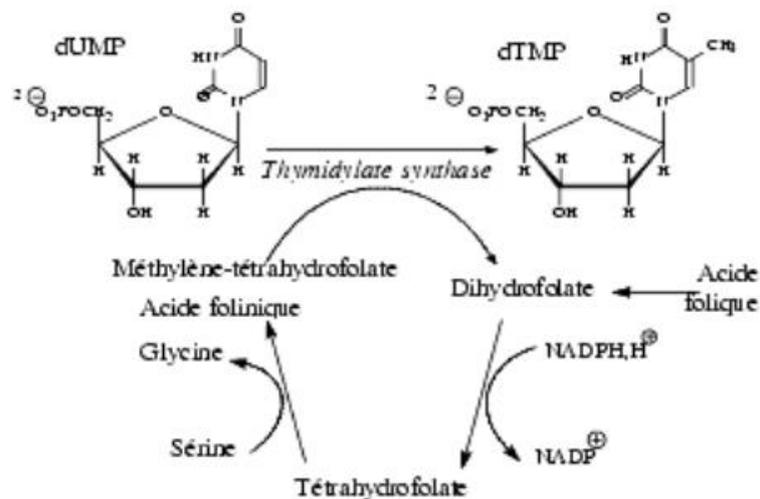
Ce 5-méthyl-THF peut ainsi être distribué dans les tissus ou bien recyclé au niveau du foie via un cycle entéro-hépatique. En entrant dans la cellule utilisatrice, les monoglutamates 5-méthylTHF sont déméthylés par la Méthionine Synthétase (MS), en présence de vitamine B12, en THF puis celui-ci est polyglutamylé sous l'effet de la folylpolyglutamate synthétase.

Les réserves en folate se situent donc majoritairement dans le foie, il en contient la moitié. On en retrouve beaucoup dans les érythrocytes également puisque les folates y sont incorporés dès le stade d'érythroblastes. Ces folates érythrocytaires n'ont pas de rôle métabolique connu mais forment le taux le plus représentatif d'un déficit ou une carence en vitamine B9. C'est donc le moyen le plus fiable de mesurer le statut en folates en pratique quotidienne car le taux n'est pas influencé par les apports alimentaires. (1)

L'enzyme clé du métabolisme des folates est la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), elle est dépendante de la vitamine B12. La MTHFR va réduire le 5,10-méthylène-THF en 5-méthyl-THF avec comme cofacteur le flavine adénine dinucléotide (FAD).



Lors du transfert de méthyle, le 5-méthyl-THF devient du THF qui est métaboliquement actif. Ce THF est converti en méthylène-THF (CH<sub>2</sub>-THF ou N<sup>5</sup>-N<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>-THF) par la sérine hydroxyméthylase, cette enzyme prélève un groupement méthylène de la sérine, convertissant ainsi la **sérine en glycine**. Ce CH<sub>2</sub>-THF agit comme cofacteur pour la thymidylate synthétase qui va convertir le **dUMP en dTMP** qui est un nucléotide indispensable de l'ADN. Ainsi les folates participent à la synthèse des bases pyrimidiques.



**Figure 7** : Rôle de l'acide folique dans la synthèse du dTMP (28)

Le THF peut être converti en formimino-THF qui nécessite la **conversion de l'histidine en acide glutamique** à l'aide de l'acide formimino glutamique (FIGLU). Ce formimino-THF est ensuite transformée en formyl-THF (acide folinique). La formyl THF et le CH<sub>2</sub>-THF vont former le **deuxième et huitième carbone du noyau des purines (adénine et guanine)**. Ainsi les folates participent à la synthèse des bases puriques.

En résumé les folates jouent un rôle dans :

- Synthèse des acides nucléiques
  - Base pyrimidique : via le thymidylate
  - Base purique : carbone 2 et 8 de l'adénine et de la guanine
- Synthèse des acides aminés
  - Synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine
  - Interconversion de la sérine en glycine lors du cycle des folates
  - Transformation de l'histidine en acide glutamique via la FIGLU

Enfin, ils sont indispensables à l'érythropoïèse et donc à la formation des globules rouges (tout comme la vitamine B12 et le fer).

### **E. Particularités pendant la grossesse**

Lors de la grossesse, il y a une accélération de la multiplication cellulaire pour pallier l'augmentation de la taille de l'utérus, du volume sanguin, du développement placentaire ainsi que de la croissance fœtale. Il y a également une hémodilution qui contribue à la baisse des taux sanguins en folates. De plus, le catabolisme de l'acide folique est accru.

Enfin, il existe une augmentation de l'excrétion urinaire des folates qui pourrait être en partie responsable de la chute des folates observée avant les changements cités ci-dessus.

L'EFSA définit l'apport satisfaisant en vitamine B9 à 600 µg/j incluant les apports alimentaires.

En France, la consommation moyenne des femmes enceintes est de l'ordre de 300 µg/j selon le CNGOF en 1997. Dans l'étude INCA3, les femmes avaient en moyenne un apport d'acide folique de 277,7 µg/j ce qui est bien inférieur aux besoins journaliers définis par l'EFSA.

## **F. Carence en vitamine B9**

Une carence en folate est évoquée lorsque la concentration érythrocytaire est inférieure à 100 µg/L.

### **1. Etiologies**

Les principales causes de carence en folates sont :

- Un apport alimentaire faible ou une augmentation de son utilisation par l'organisme. Notamment lors de la grossesse, l'allaitement, des infections, un cancer ou une anémie hémolytique
- Un défaut d'absorption notamment lors de diarrhée chroniques, de maladies inflammatoires digestives (maladie coéliquaue, maladie de Crohn...)
- Lors d'une anémie mégaloblastique, fréquemment rencontrée chez les personnes alcooliques ou atteintes de lésions au niveau de l'intestin grêle
- Une augmentation du renouvellement cellulaire et de la synthèse d'ADN
- Lors d'une prise de molécules toxiques comme l'alcool, des anti-métabolites, anticonvulsivants...
- Lors d'une augmentation des pertes notamment chez les patients dialysés

Le degré de la carence dépend de l'importance des réserves en début de grossesse.

### **2. Conséquences d'une carence chez la mère**

La vitamine B9 a un rôle central dans la synthèse et la méthylation des nucléotides qui interviennent dans la multiplication cellulaire et la croissance des tissus.

#### ***a. Anémie macrocytaire mégaloblastique***

La conséquence principale de cette carence est hématopoïétique, en effet la diminution de la synthèse d'ADN se manifeste en premier lieu dans les tissus à renouvellement rapide comme les globules rouges ;

L'absence de vitamine B9 entraîne une accumulation hémique avec absence de division cellulaire, responsable de macrocytose.

Les symptômes majeurs vont être une fatigue et une pâleur de la peau et des muqueuses.

### *b. Fausses couches précoces*

Un déficit en folate favoriserait l'accumulation d'homocystéine au niveau du liquide amniotique et dans le sang du cordon. Cette hyperhomocystéinémie semble être un facteur expliquant les fausses couches et les pré-éclampsies. (29,30)

## 3. Conséquences d'une carence chez le fœtus

### *a. Anomalie de fermeture du tube neural (AFTN)*

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) désignent des malformations congénitales résultant d'un défaut de fermeture du tube neural et se constituent très tôt, entre la 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaine de vie embryonnaire. La fermeture du tube neural s'achève 28 jours après la fécondation.

Ces anomalies peuvent être d'origine multifactorielle (facteurs environnementaux, génétiques,...), il est néanmoins établi qu'elles sont corrélées à de faibles apports en vitamine B9. Une diminution de 70 % du risque d'AFTN a été observée après une prise de 0,4 mg d'acide folique par jour.

Les AFTN concernent près d'une naissance sur 1000 en France. Elles surviennent chez des femmes sans antécédents de ce type dans 95 % des cas. (31)

En Europe, sur 4500 cas par an d'AFTN, on estime que 70 % pourraient être évités par la supplémentation.

Les AFTN les plus courantes sont le spina bifida et l'anencéphalie.

#### ✓ Le spina bifida

Le spina bifida est une absence de fusion des arcs vertébraux postérieurs dans la région lombaire. C'est la plus fréquente des AFTN, elle a une incidence de 2,6 sur 10 000 en France.(32)

#### ✓ L'anencéphalie

Ici, c'est la partie supérieure du tube neurale qui ne se ferme pas, au niveau céphalique. Il n'y a alors pas de voûte crânienne ni de méninges. Le cerveau est absent ou sous une forme réduite. L'anencéphalie est incompatible avec la vie extra utérine. Sa fréquence est de 1 sur 5 000 à 1 sur 2 000 et représente 40 % des AFTN.(32)

### *b. Prématurité*

Plusieurs anomalies de développement peuvent être associées à une carence en acide folique : prématurité, retard de croissance et petits poids de naissance. (33)

## G. Recommandations de supplémentation pendant la grossesse

Des recommandations ont été introduites dès 1992 en Europe, commençant par le Royaume Uni en 1992, puis la République d'Irlande et les Pays Bas en 1993. En France, les recommandations de supplémentation ont été émises par les sociétés savantes de pédiatrie en 1995 puis par le CNGOF en 1997 et enfin officiellement en 2000 par la Direction Générale de la Santé.(31,34)

Les sociétés savantes Françaises ne se sont pas positionnées pour l'enrichissement des farines de blé en acide folique. Elles se sont néanmoins accordées pour une supplémentation systématique en acide folique de 400 µg par jour dès le désir de grossesse (au moins 4 semaines avant la conception) et jusqu'à 8 semaines après la fécondation (12 semaines pour la Haute Autorité de Santé (HAS))

Pour les femmes à risque, avec antécédents d'AFTN ou traitement antiépileptique par exemple, la supplémentation recommandée est de 5 mg par jour en péri-conceptionnel.

Il est également vivement conseillé d'augmenter les apports en folates via une alimentation plus riche en légumes verts.

## II. La vitamine D

La vitamine D ou calciférol fait partie des vitamines dites liposolubles. Contrairement aux autres vitamines, elle possède une double origine : endogène et exogène.

Elle est essentiellement d'origine endogène, synthétisée sous l'action des rayonnements UVB du soleil, à partir d'un dérivé du cholestérol. Elle a également une origine exogène, elle est apportée par l'alimentation mais de manière beaucoup plus restreinte.

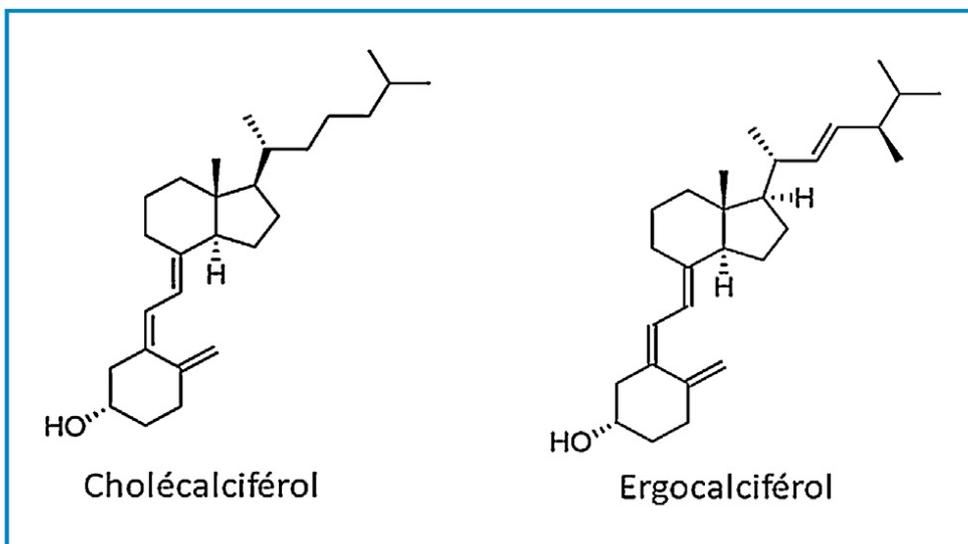
Le terme vitamine D correspond en fait à deux molécules :

- L'ergocalciférol ou vitamine D<sub>2</sub> d'origine fongique
- Le cholécalciférol ou vitamine D<sub>3</sub> ou d'origine animale et également produit par la peau sous l'effet des UV.

### A. Structure

La vitamine D est donc présente sous deux formes :

- **Ergocalciférol** : retrouvée principalement dans des champignons (notamment le lichen) métabolisé en pro-vitamine D<sub>2</sub> sous l'effet des UV (pouvant être obtenu artificiellement par modification de l'ergostérol fongique après exposition à des rayonnements UV et chauffage)
- **Cholécalciférol** : notamment au niveau de la peau par l'action des rayonnements UVB solaire. Elle est aussi présente naturellement chez les poissons gras



**Figure 8** : structure du cholécalciférol et de l'ergocalciférol (35)

La différence entre ces deux molécules est donc la présence d'une double liaison et d'un groupement méthyle pour le cholécalciférol.

## **B. Source alimentaire (36)**

La vitamine D n'est significativement présente que dans un nombre restreints d'aliments. Etant liposoluble, la vitamine D3 est présente dans la chair des poissons gras (harengs, maquereaux, sardines). Dans les poissons maigres (comme le thon, la morue), elle se concentre dans le foie d'où la richesse des huiles de foie comme l'huile de foie de morue.

Pour couvrir les besoins quotidiens, il faudrait une cuillère à café d'huile de foie de morue ou 20 œufs durs ou 20 sardines. L'apport quotidien par l'alimentation est donc relativement difficile à mettre en place.

<b>Produits</b>	<b>Teneur en vitamine D (en <math>\mu\text{g}</math> pour 100g de produits)</b>
<b>Huile de foie de morue</b>	<b>250</b>
<b>Hareng</b>	<b>14-22</b>
<b>Sardine, truite, maquereau</b>	<b>12-14</b>
<b>Saumon cuit</b>	<b>8</b>
<b>Thon</b>	<b>6-7</b>
<b>Jaune d'œuf cru</b>	<b>2</b>

**Figure 9** : Sources alimentaires de vitamine D d'après la table CIQUAL 2020

La teneur peut beaucoup varier en fonction de l'exposition solaire des animaux par exemple mais aussi de leur consommation (pour le lait notamment).

Il existe aussi des aliments enrichis en vitamine D. En France, depuis 2001, la réglementation autorise l'ajout de vitamine D dans certains produits laitiers (38). Il est également autorisé dans les huiles végétales prêtes à la consommation. La teneur du produit fini ne doit pas dépasser 5  $\mu\text{g}/100\text{g}$  (39).

Depuis 2006, en Europe cette fois, la réglementation autorise l'ajout de vitamine D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> dans l'ensemble des denrées alimentaires sauf les denrées non transformées et les boissons alcoolisées. C'est donc depuis 2006, le règlement européen qui s'applique en France.

En France, l'autorisation d'enrichir les produits laitiers n'a pas forcément augmenté les apports mais il faut préciser que seulement 17 % des laits environ en sont enrichis.(36)

Enfin, les laits infantiles sont enrichis en vitamine D depuis 1993.

## C. Métabolisme

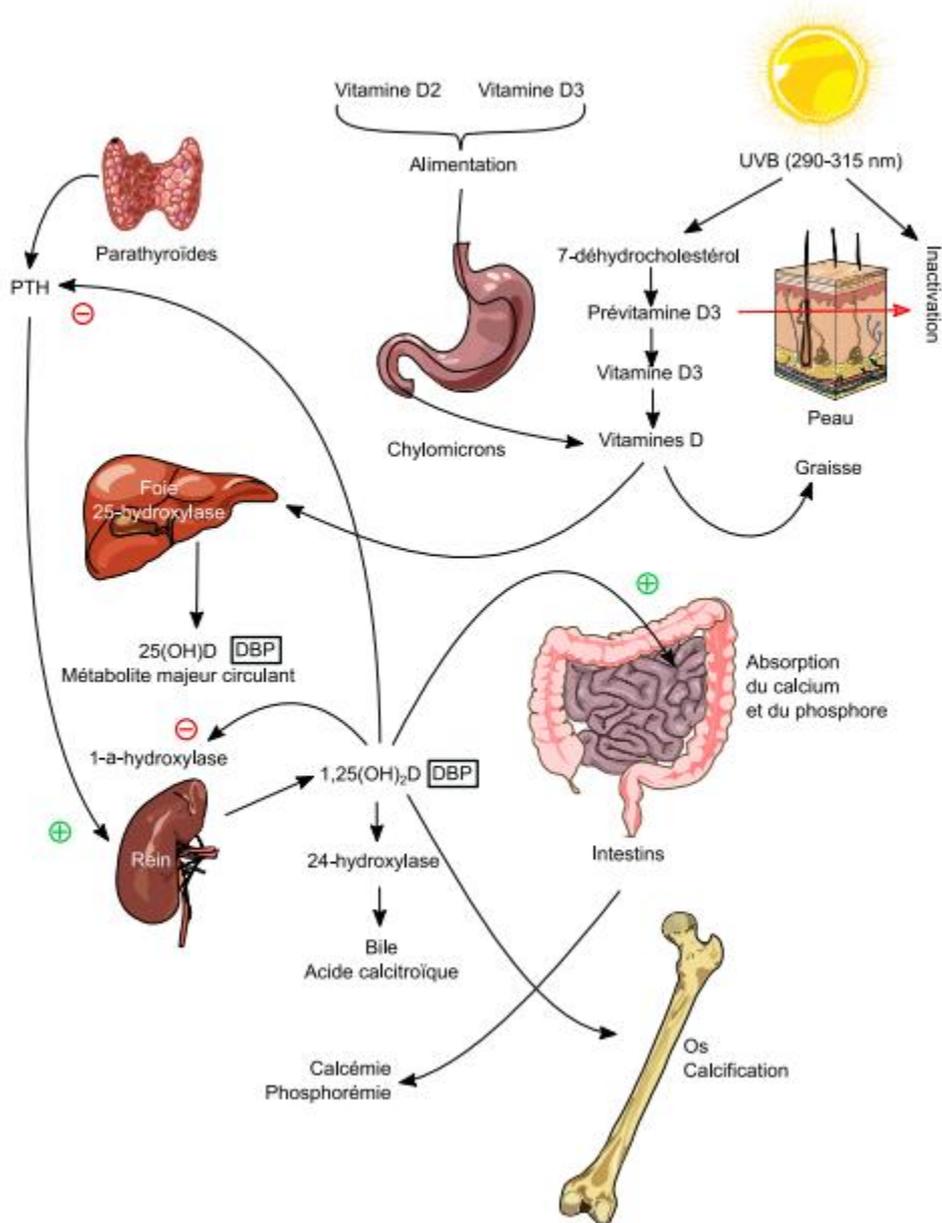


Figure 10 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D (40)

### ✓ Au niveau de la peau :

La synthèse de la vitamine D est initiée dans la peau. Le 7-déhydrocholestérol (intermédiaire de synthèse du cholestérol) contenu dans la membrane des kératinocytes réagit sous l'action des UVB. Celui-ci est transformé en pré-vitamine D3 qui sera isomérisée en vitamine D3 (ou cholécalférol) sous l'effet de la chaleur.

Qu'elle soit apportée par l'alimentation ou synthétisée dans la peau, la vitamine D3 (ou D2) est absorbée par l'intestin grêle. Elle rejoint la circulation transportée par la vitamin D binding protein (DBP)

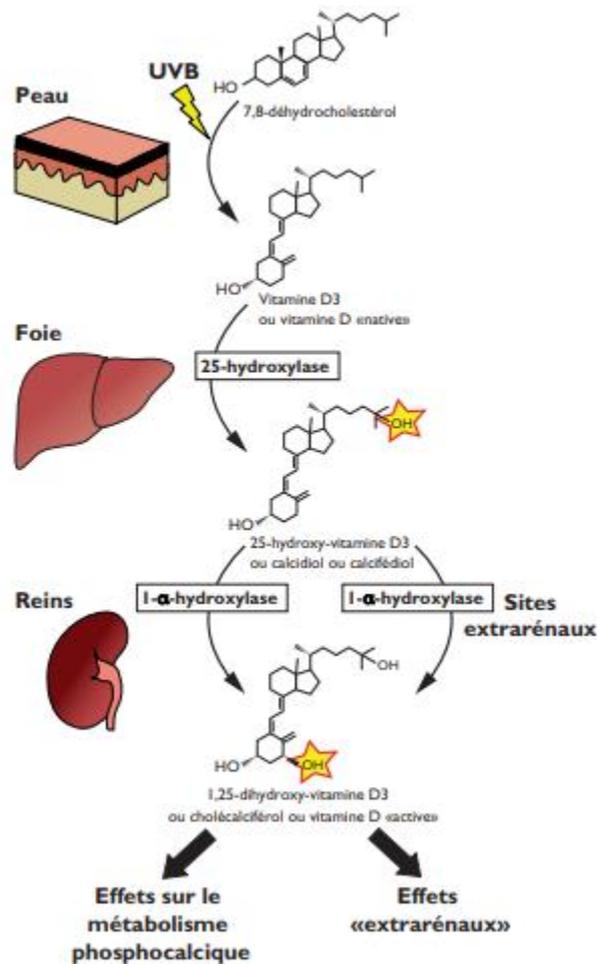


Figure 11 : Métabolisme de la vitamine D (41)

Elle va ensuite subir deux hydroxylations en deux étapes (cf. figure) :

✓ **Hydroxylation hépatique**

Une fois arrivée au foie, elle subit une hydroxylation en position 25 par la 25 hydroxylase qui conduit au 25-hydroxy-choolécalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>).

Il s'agit de la forme de réserve de la vitamine D3, et donc de la forme prépondérante de vitamine D circulant. C'est ce taux sérique qui constitue le statut vitaminique D d'une personne. Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 3 semaines.

Cette étape n'est pas régulée : plus la quantité ingérée/synthétisée est grande, plus la concentration en 25(OH)D<sub>3</sub> est importante.

Ce métabolite doit ensuite être transporté par la DBP vers le rein, en effet il n'est toujours pas actif.

### ✓ **Hydroxylation rénale**

Pour être actif, il lui faut être hydroxylé dans le rein, notamment dans les cellules du tubule proximal rénal. La seconde étape est donc une hydroxylation en 1 par la 1 $\alpha$  hydroxylase en 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (calcitriol), forme biologiquement active de la vitamine D.

Sa demi-vie est d'environ quatre heures.

Cette hydroxylation rénale est strictement régulée :

- Elle est stimulée lors d'une hypophosphatémie ou d'une hypocalcémie, ceci active la parathormone qui va activer l'hydroxylation rénale.
- Elle est inhibée par une hyperphosphatémie, une hypercalcémie, et le facteur de croissance fibroblastique (*fibroblast growth factor* FGF23)

Ainsi, s'il y a un déficit en vitamine D, responsable d'une diminution de l'absorption du calcium (hypocalcémie), la PTH va être produite ayant pour effet une augmentation de l'hydroxylation rénale et donc de la synthèse de vitamine D.

Ceci permet de réguler le taux de vitamine D et d'éviter ainsi une toxicité liée à des doses trop élevées de vitamine D.

La majeure partie de la production est donc au niveau rénal, mais d'autres sites mineurs de production ont été identifiés au niveau du placenta, du cerveau, de la prostate, des kératinocytes, des ostéoblastes et des macrophages

En effet ils expriment tous la 1 $\alpha$  hydroxylase, capable d'hydroxyler la 25(OH)D<sub>3</sub>. (42)

Du fait de sa nature liposoluble, une partie de la vitamine D peut être stockée dans le tissu adipeux. (37)

	Vitamine D (UI)	25(OH)D (UI)	Total (UI)
Tissu adipeux	6960	1763	8723
Muscle	1527	1055	2581
Foie	168	214	382
Sérum	271	1559	1830
Autre	571	578	1149
<b>Total</b>	<b>9496</b>	<b>5169</b>	<b>14665</b>

D'après [12].

**Figure 12** : Principaux sites de stockage de la vitamine D

(35)

#### **D. Facteurs influençant la synthèse de vitamine D**

Comme dit précédemment, la vitamine D a une synthèse essentiellement cutanée sous l'effet des UVB. Il existe un rétrocontrôle négatif au niveau cutané, de la synthèse endogène de la vitamine D. En effet, si l'exposition solaire est prolongée et excessive, la pré-vitamine D3 et la vitamine D3 peuvent être dégradées en métabolites inactifs. Ceci permet de maîtriser son taux dans l'organisme.

La quantité formée dépend de l'exposition, de la région exposée, de sa surface mais aussi de l'intensité du rayonnement. Cela dépend également du phototype de la personne et donc de sa couleur de peau.

En effet, la peau contient des mélanines synthétisées par les mélanocytes dans l'épiderme. Elles sont ensuite transférées aux kératinocytes. Elles sont composées de deux types de pigments les eumélanines et les phéomélanines.

Les eumélanines sont des pigments très foncés qui absorbent totalement la lumière, ils ont donc un pouvoir photoprotecteur. Les mélanines sont responsables de la pigmentation de la peau.

En fonction des concentrations de ces pigments, la peau sera plus ou moins foncée.

Les personnes à peau mate ont plus d'eumélanines, leurs peaux absorbent donc beaucoup plus les rayons lumineux. Le passage des UVB est de ce fait fortement diminué, la synthèse de la vitamine D est ainsi beaucoup plus faible. Ils doivent alors s'exposer beaucoup plus longtemps au soleil que les personnes à phototype clair pour produire la même quantité de vitamine D.

L'hiver, il y a une quasi absence de synthèse cutanée. En France métropolitaine, la capacité de synthèse est considérée comme nulle ou quasi-nulle de novembre à février.

Paradoxalement, les personnes vivant dans des zones très ensoleillées n'auront pas forcément un taux de vitamine D dans les normes. En effet, l'usage important d'écrans solaires va diminuer voire empêcher la synthèse cutanée de vitamine D.

(35)

Cette synthèse va également diminuer avec l'âge du fait de la diminution du taux de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme. En moyenne, une personne de 70 ans produira 4 fois moins de vitamine D qu'une personne de 20 ans. (43)

Enfin, la vitamine D se stockant facilement dans le tissu adipeux, les personnes obèses peuvent avoir une utilisation de la vitamine D limitée.

## E. Particularités du métabolisme phosphocalcique chez la femme enceinte

### ✓ Variations des hormones du métabolisme phosphocalcique :

On observe dès le début de la grossesse une augmentation du métabolite  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  et ce jusqu'au terme de la grossesse(44). En effet, dès la formation du placenta à la 4<sup>ème</sup> semaine de grossesse, la  $25(\text{OH})\text{D}_3$  est transférée au fœtus par le biais du placenta.

D'autre part, le placenta va synthétiser une grande quantité de PTHrP (*Parathyroid hormone related protein*), protéine qui est en pathologie, responsable d'un syndrome d'hypercalcémie humorale maligne. Le rôle de la PTHrP n'est pas totalement établi mais elle stimulerait l'activité de la  $1\alpha$  hydroxylase rénale.

Le placenta est ainsi source de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  car il contient l'enzyme  $1\alpha$  hydroxylase.

Tout ceci permet donc d'expliquer cette augmentation précoce de la synthèse rénale du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Ce taux peut atteindre 2 à 3 fois les taux normaux à terme.

✓ Modifications du métabolisme calcique :

Pour fournir le calcium nécessaire à son développement osseux, des modifications du métabolisme vont avoir lieu. En effet, au terme de la grossesse, la femme doit céder en moyenne 30 g de calcium au fœtus dont 80 % durant le dernier trimestre. Le taux de calcium est plus élevé chez le fœtus que chez la mère, témoignant d'un transfert transplacentaire du calcium. (45)

L'essentiel du calcium est déposé dans le squelette fœtal entre les 35<sup>ème</sup> et 40<sup>ème</sup> semaines de grossesse. (44)

Ainsi l'organisme va :

- Augmenter l'absorption intestinale de calcium : augmentée dès la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse grâce à l'augmentation du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- Diminuer la résorption rénale du calcium
- Augmenter la résorption osseuse

## F. Effets

✓ **Effets « classiques » - « osseux »**

La vitamine D est une hormone hypercalcémiante. Elle agit à 4 niveaux :(42)

- **Intestinal** : elle permet l'absorption de calcium et des phosphates. En interagissant avec le récepteur à la vitamine D (VDR) présents dans les entérocytes, elle va augmenter l'expression du canal calcique épithélial TRPV6 et de la calbindine 9K, protéine transporteuse du calcium.(46)  
Il faut savoir que 10 à 15 % du calcium consommé est absorbé par un transport passif. Mais lorsque la vitamine D se fixe à son récepteur, l'absorption du calcium est augmentée de 30 à 40 %. il en est de même pour l'absorption des phosphates qui passe de 60 à 80 % en présence de vitamine D(47).
- **Osseux** : la vitamine D active ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) est reconnue par un récepteur de l'ostéoblaste qui va majorer l'expression du récepteur du ligand du facteur nucléaire Kc3 (RANKL). Ce RANKL va entraîner la maturation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes. Les ostéoclastes sont responsables de l'extraction du calcium et du phosphore de la matrice osseuse. (46)

- **Rénal** : le calcitriol augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action direct sur le canal épithélial calcique via le TRPV5 tout comme au niveau intestinal ;
- **Parathyroïdien** : elle exerce un rôle de rétro-contrôle négatif sur les glandes parathyroïdes. En effet, ces glandes détectent les variations de calcémie par des récepteurs sensibles au calcium (RSCa). Ainsi, si le calcium circulant diminue, la synthèse de parathormone par ces glandes est activée.

✓ **Effets « extra osseux »** (43) (36)

De nombreux tissus expriment des récepteurs à la vitamine D (VDR) et la  $1\alpha$  hydroxylase ce qui explique ses multiples fonctions.

- *Action sur la prolifération et la différenciation cellulaire*

Le calcitriol module plus de 200 gènes notamment des gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules. Il a ainsi une action sur la différenciation des kératinocytes mais également une action anti tumorale par exemple.

- *Action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

De nombreuses études montrent que la vitamine D agit sur le système rénine angiotensine, impliqué dans la régulation de l'hypertension artérielle. En effet, elle diminuerait l'expression du gène codant pour la rénine. On observe chez les souris VDR  $-/-$  une augmentation de la sécrétion de rénine et indirectement de l'angiotensine II.

- *Action sur le diabète de type 2*

De multiples arguments expérimentaux sont en faveur d'un rôle protecteur direct ou indirect de la vitamine D contre le diabète de type 2 :

- Expression de la  $1\alpha$ -hydroxylase et du VDR dans les cellules  $\beta$  pancréatiques et expression d'éléments de réponse à la vitamine D dans le promoteur du gène humain de l'insuline ;
- Activation par le calcitriol de la transcription du gène humain de l'insuline ;
- Stimulation par le calcitriol de l'expression du récepteur à l'insuline et du transport de glucose en réponse à l'insuline in vitro ;

- Mise en évidence chez les souris exprimant peu le VDR d'une diminution de la sécrétion d'insuline

Cette implication de la vitamine D dans la pathogenèse du diabète de type II a été suggéré par l'observation qu'une faible concentration de vitamine D favorise le développement de la résistance à l'insuline des tissus.(36)(48)

- *Action sur le système immunitaire*

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  est également un puissant immunomodulateur in vitro avec des conséquences possibles sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité(43). En effet, elle inhibe la prolifération des lymphocytes T notamment Th1, modifie la sécrétion de cytokines inflammatoire et oriente la réponse lymphocytaire vers la voie Th2. Elle favorise également la différenciation des macrophages et bloque la différenciation des cellules dendritiques.

- *Action sur les fonctions musculaires*

Lors de carence en vitamine D, on observe une faiblesse musculaire voire une atrophie ainsi que des troubles de la contraction ;

## G. L'insuffisance en vitamine D

(49)

Le statut vitaminique D est défini par la concentration sérique de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (et non pas celle du calcitriol). En effet, ce métabolite possède une demi-vie de 2 à 3 semaines et sa concentration reflète à la fois les apports et la synthèse endogène de vitamine D. Le calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), par contre, a une demi vie courte de 3 à 4 h, sa concentration, étroitement régulée, ne reflète pas la synthèse cutanée ou les apports alimentaires.

Indépendamment de la grossesse, on peut distinguer le déficit, la carence et l'insuffisance en vitamine D :

- La carence en vitamine D correspond à un taux de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  inférieur à 10-12 ng/ml et est donc associée à l'apparition de maladie aiguë (rachitisme, ostéomalacie)
- Le déficit correspond à un taux inférieur à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L)
- L'insuffisance correspond à une concentration de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  entre 20 et 30 ng/mL (soit 50 à 75 nmol/L)

On peut donc considérer que la concentration minimale recommandée est de 30 ng/mL. Néanmoins cette valeur ne fait pas l'objet d'un consensus absolu puisque, par exemple, l'Institute of Medicine (IOM) Nord-Américain considère qu'un taux de 20 ng/mL est largement suffisant pour la population générale.

Il est difficile d'établir des valeurs seuils de référence pour la vitamine D car contrairement aux autres vitamines, sa concentration varie beaucoup d'un individu à un autre du fait de nombreux facteurs vus précédemment (exposition solaire, type de peau, âge, poids).

Chez les femmes enceintes, la carence en vitamine D est fréquente. En France, la prévalence est évaluée à 34 % au début du troisième trimestre de grossesse au printemps et en hiver. Les femmes enceintes à peau foncée ainsi que celles portant des vêtements couvrants sont les plus à risques .(45)

## H. Conséquences d'une carence maternelle chez la mère (45)

### ✓ **Pré-éclampsie**

La pré-éclampsie est définie comme une hypertension artérielle gravidique (chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg) associée à une protéinurie supérieure à 300 mg par 24h (valeur normale : 150 mg par 24h). D'autres symptômes peuvent apparaître comme de violentes céphalées, des acouphènes, des troubles visuels, des vomissements, des douleurs abdominales ou encore une diminution voire un arrêt des urines.

Elle apparaît à partir de la deuxième moitié de la grossesse (après 20 semaines d'aménorrhée) voire plus tardivement, à l'approche de l'accouchement. Elle est responsable d'un tiers des accouchements prématurés et est la deuxième cause de décès maternels en France. (50)

Le rôle du calcium et de la vitamine D dans le développement et/ou la sévérité de la pré-éclampsie n'est pas totalement élucidé à l'heure actuelle.

Des études ont montré que les femmes enceintes présentant une pré-éclampsie ont des taux de calcium ionisé, d'excrétion urinaire du calcium, de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  plus faibles, et des taux de PTH plus élevés comparées aux femmes enceintes normotendues. Le fait que la vitamine D ait un rôle dans l'expression de gènes codant pour la rénine pourrait expliquer ce risque augmenté.(45)

Une revue documentaire Cochrane portant sur un total de 15 730 femmes a montré les effets d'une supplémentation quotidienne d'au moins 1 gramme de calcium.

Comparée au placebo, la supplémentation en calcium a réduit de moitié le risque de pré-éclampsie chez les femmes indépendamment de leur risque de pré-éclampsie et de leur statut calcique à leur inclusion.

Néanmoins, une autre revue Cochrane portant sur 1023 femmes ayant évalué les effets de la supplémentation en vitamine D sur la pré-éclampsie a montré que cette supplémentation systématique quotidienne (800 UI/j) n'avait pas réduit le risque de pré-éclampsie par rapport aux femmes n'ayant reçues aucune supplémentation en vitamine D ;

Lors d'un apport alimentaire calcique faible, une supplémentation en calcium est recommandée pendant la grossesse à raison de 1,5 à 2 g par jour.

Le lien entre pré-éclampsie et calcium paraît établi, néanmoins celui avec la vitamine D ne semble pas l'être. (51)

En conclusion, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si la supplémentation en calcium et/ou en vitamine D peuvent réduire l'incidence de la pré-éclampsie.

#### ✓ **Diabète gestationnel**

Des taux bas de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  sont associés à un risque plus important de diabète gestationnel

Une méta analyse de 2012 montre que les mères déficientes en vitamine D (taux < 20 ng/ml) avaient un risque de diabète gestationnel plus élevé de 61% que les mères non déficientes (OR = 1,61). (52)

## ✓ Césarienne

Une carence en vitamine D augmenterait le risque d'accoucher par césarienne.

Une étude aux USA incluant 253 femmes, a montré que 28 % des femmes ayant un taux 25(OH)D<sub>3</sub> inférieur à 15 ng/ml ont eu une césarienne. Cependant, il n'existe aucune preuve qu'après une supplémentation en vitamine D le taux d'accouchement par césarienne soit réduit. (45)

### I. Conséquence d'une carence maternelle sur le fœtus(45)

Le statut fœtal en vitamine D est dépendant du statut maternel. De ce fait, en cas de carence ou de déficit maternel, le fœtus n'aura pas de réserves à la naissance, il est donc à risque d'hypocalcémie néonatale.

A long terme, ceci peut entraîner des rachitismes, une altération de l'émail dentaire, un risque de diabète de type 1 notamment. Les recommandations de supplémentation en vitamine D des nouveaux nés et enfants permettent néanmoins de diminuer fortement ces risques.

### J. Recommandations :

Les Sociétés Savantes Françaises préconisent une supplémentation de 800 à 1000 UI/j à partir du dernier trimestre de grossesse ou une dose unique de vitamine D à 100 000 UI au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (28 SA). Néanmoins elles ne s'accordent pas forcément sur la population visée.

#### 1. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Le CNGOF recommande des apports à 10 mg/j (400 UI/j) dès le début de la grossesse. A partir du 3<sup>e</sup> trimestre, 1000 UI/j sont nécessaires. Les mêmes résultats peuvent être obtenus par une dose unique de 100 000 UI au début du sixième ou septième mois (en ayant exclu d'autres apports précédemment). Cette supplémentation est recommandée pour toutes les femmes ;

## **2. Haute Autorité de Santé**

La HAS recommande une supplémentation chez les femmes s'exposant peu au soleil (vêtements couvrants par exemple), ayant de faibles apports alimentaires ainsi que pour les grossesses se déroulant en hiver.

Ainsi depuis 1995, en France, la prescription d'une ampoule de cholécalciferol 100 000 UI (Uvédose®) est recommandée à 28 SA.

## **K. Equivalence vitamine D2 ou D3 ?(53) (54)**

Pour atteindre la même concentration sérique de 25(OH)D<sub>3</sub>, il faut une dose trois fois plus élevée de vitamine D<sub>2</sub> que de vitamine D<sub>3</sub>. De plus, la vitamine D<sub>3</sub> possède une demi-vie beaucoup plus longue que la D<sub>2</sub>. En effet, la protéine transportant les métabolites de la vitamine D (la DBP) a une affinité plus importante pour la 25(OH)D<sub>3</sub> que la 25(OH)D<sub>2</sub> ce qui permet un maintien de sa concentration circulante plus long. Ainsi, elles ne peuvent pas être considérées comme équivalentes.

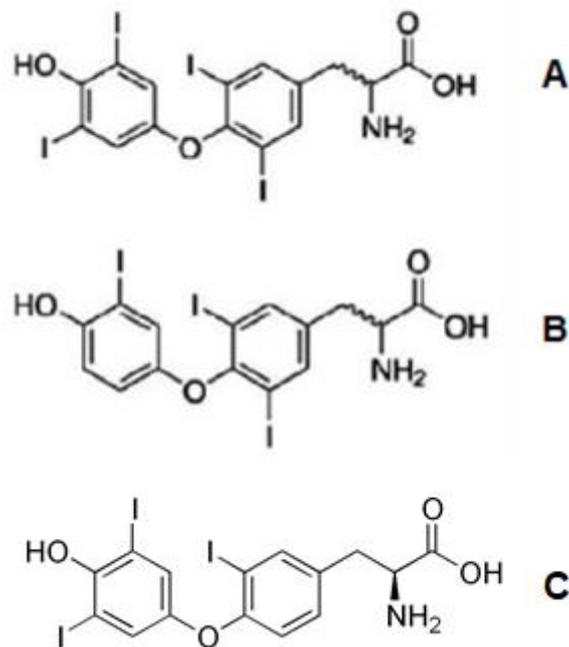
Néanmoins, en cas de prises journalière, les experts s'entendent sur leur équivalence. Si l'administration des doses est espacée, il vaut mieux privilégier la vitamine D<sub>3</sub> que D<sub>2</sub> (par rapport à sa demi-vie).

La prise journalière semble être la prise la plus physiologique mais l'observance peut être moindre. La majorité des auteurs décrit une efficacité comparable entre la prise quotidienne et la prise espacée. Il est préférable de ne pas trop les espacer dans le temps pour ne pas avoir une trop grande fluctuation du taux de 25(OH)D<sub>3</sub>, idéalement par prise mensuelle.

### III. L'iode

#### A. Généralités

L'iode est un oligo-élément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (tétra-iodothyronine, T4) à partir de la thyroglobuline. Il est présent en faible quantité chez l'homme et est stocké majoritairement dans la glande thyroïde (10 à 20 mg)(55).



**Figure 13** : Structure de la tétra-iodothyronine (A), de la tri-iodothyronine (B) et de la 3,3',5'-tri-iodothyronine (T3 inverse) (C)

#### B. Sources

L'origine de l'iode inorganique est principalement alimentaire. On en trouve majoritairement dans les poissons marins, les fruits de mers, les algues. Mais également dans les œufs et les produits laitiers, du fait de l'utilisation de compléments alimentaires riches en iodes ainsi que de la nature iodée des sols. Il faut néanmoins signaler que les produits laitiers biologiques sont moins riches en iode d'environ 45% que les produits laitiers standards. (Walther et al. 2018)

**Tableau 15. Concentration en iode dans les principaux groupes d'aliments consommés en France (moyenne et  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de fraction comestible) (Valeix 2003)**

Groupes d'aliments	Iode ( $\mu\text{g}$ )	étendue
Mollusques, Crustacés	183	28-313
Poissons (marins)	111	17-330
Poissons (eau douce)	4	1,7-9
Œufs	48	9-52
Lait	15	2,8-25,8
Produits laitiers frais	18	8-21
Fromages	26	19-50
Viandes	5	2-9
Volailles	2,5	2-5
Charcuterie	13,8	1-32
Céréales	7	5-10
Pain	7	2,4-19
Légumineuses	4	1-13
Légumes verts	1,4	0,5-15
Pomme de terre	2	0,2-3
Fruits	1,3	0,1-4
Fruits secs	2,7	1-4
Eaux de boisson (dont minérales)	1,5	0,5-6,5
Matières grasses (huiles, beurre)	2,9	2,7-4,4
Sucre (saccharose)	traces	-
Sel de table enrichi en iode (sel fin)*	12	10-15
Sel de cuisine enrichi en iode (gros sel)*	10	8-12
Sel de table ou de cuisine*	< 1	-
Algues ( $\mu\text{g/g}$ frais)	45	10-1300
Algues ( $\mu\text{g/g}$ m.s.)	320	70-8500

\*concentrations exprimées en  $\mu\text{g/g}$  de sel

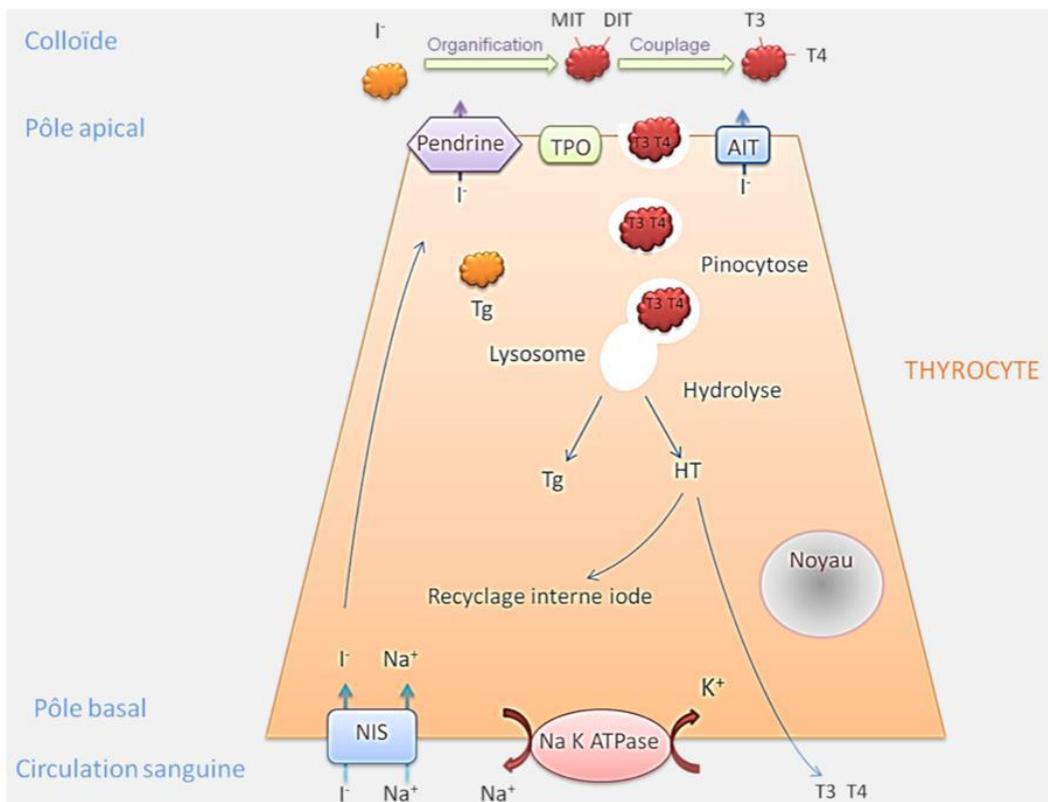
#### Figure 14 : Teneur en iode des aliments (56)

Il existe également une source endogène, l'iode est récupéré par désiodation périphérique qui transforme la T4 en T3 (perte d'un atome d'iode) par la désiodase de type I.

Une mesure de santé publique a été mise en place en France consistant en l'enrichissement en iode des sels de table (1860  $\mu\text{g}/100\text{g}$  contre 1,8  $\mu\text{g}/100\text{g}$  pour du sel non iodé).(57)

Néanmoins, pendant la grossesse la restriction en sel pour prévenir l'hypertension artérielle gravidique et les restrictions alimentaires pour éviter la listériose (dont les œufs crus par exemple) peuvent contribuer à une carence iodée durant cette période. De plus, le sel utilisé dans les plats cuisinés industriels, dans la cuisine de collectivité ou de la restauration n'est généralement pas enrichi en iode.(58)

## C. Métabolisme de l'iode et synthèse des hormones thyroïdiennes(59,60)



**Figure 15 :** Synthèse des hormones thyroïdiennes (60)

L'iode est absorbé par le tube digestif sous forme d'ions iodures. Il est concentré dans la thyroïde grâce au symporteur Na/I (NIS) présent sur la membrane basale des thyrocytes.

La concentration de l'iode dans la thyroïde va permettre l'iodation de la thyroglobuline. La thyroglobuline est une glycoprotéine de 660 kDa synthétisée par les thyrocytes, elle est riche en cystéine et en tyrosine.

### 1. Organification de l'iode :

Les ions iodures vont être oxydés et transformés en iode par la thyroperoxydase (TPO) en utilisant du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ).

Cet iode va réagir avec les tyrosines présentes sur la thyroglobuline. La fixation d'un atome d'iode sur un résidu tyrosyl forme la mono-iodotyrosine (T1) puis après une seconde iodation, la di-iodotyrosine (T2).

A cette étape, T1 et T2 sont encore fixées à la thyroglobuline. Ceci constitue une réserve thyroïdienne en hormone, gardée pendant plusieurs semaines dans la thyroïde.

La dernière étape consiste à coupler T1 et T2 pour former les hormones thyroïdiennes sous l'action de la thyroperoxydase (TPO).

Deux molécules de T2 vont former la T4, alors qu'une molécule T1 unie à une T2 va former la T3. Les quantités formées dépendent des quantités respectives de T1 et T2, elles même influencée par l'apport en iode. Lorsque l'apport est suffisant, il y a beaucoup plus de T4 que de T3, alors qu'en cas d'apport insuffisant, il y a beaucoup plus de T1 que de T2, aboutissant donc à une synthèse de T3 beaucoup plus importante.

## 2. Transport (61)

T3 et T4 sont principalement transportés par la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG). Elles peuvent également être transportées par des transporteurs non spécifiques comme l'albumine ou la *Thyroxin Binding Pre Albumine* (TBPA).

La fraction libre est la forme active qui peut pénétrer dans les cellules pour exercer son effet. La T4 a beaucoup plus d'affinité pour les protéines plasmatiques, sa fraction libre est ainsi beaucoup plus faible que la T3, c'est pourquoi la T3 possède une action sur les tissus plus importante.

Au niveau périphérique peut avoir lieu une désiodation par une enzyme désiodase. Selon l'enzyme responsable, la désiodation peut aboutir à la production de T3 active ou de T3 inverse, inactive.

Les désiodases de type I et II transforment T4 en T3 active, alors que la désiodase de type III transforme T4 en T3 reverse, biologiquement inactive.

La totalité de la T4 circulante est issue de la production thyroïdienne. A contrario, 80 % de la T3 est issue de la conversion périphérique par désiodation, de T4 en T3, alors que 20 % provient de la thyroïde.

L'élimination est majoritairement rénale, proportionnelle aux apports alimentaires. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle l'iodurie est un bon reflet de l'apport quotidien d'iode car l'iode est quasi exclusivement éliminé par voie urinaire.

### 3. Régulation :

La régulation est faite essentiellement par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La TRH (hormone thyroïdienne) est produite par l'hypothalamus, elle stimule la synthèse de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormon* ou thyroïdostimuline) produite par l'hypophyse. La TSH est formée de 2 sous unités, une sous unité  $\alpha$  qui est non spécifique, elle est commune à la FSH, LH et la HCG (hormones glycoprotéiques) et une sous unité  $\beta$  spécifique de la TSH.

La TSH va stimuler la sécrétion des hormones thyroïdiennes, agissant sur toutes les étapes de synthèse. Il existe un pic de concentration de la TSH nocturne.

### 4. Rétrocontrôle négatif :

Lorsque le taux de T3 et T4 circulantes est élevé cela va réguler la production de TSH et TRH et donc diminuer la synthèse de T3 et T4.

L'iode exerce également un rétrocontrôle négatif par l'effet Wolff-Chaikoff. Lorsque la quantité d'iode est normale, la synthèse hormonale est favorisée. A l'inverse, lors d'une surcharge iodée, l'organification est bloquée par un blocage de la production de  $H_2O_2$  ainsi la production des hormones thyroïdienne est diminuée. Néanmoins, si la surcharge iodée persiste, il existe un phénomène d'échappement à l'effet de Wolff-Chaikoff, il y aura une reprise de l'organification de l'iode et de la synthèse des hormones.

## D. Rôle des hormones thyroïdiennes (61)(60)

Les hormones thyroïdiennes exercent leur action en se fixant aux récepteurs nucléaires spécifiques des hormones thyroïdiennes (TR)  $\alpha$  et  $\beta$ , exprimés dans la plupart des tissus ;

### 1. Effets métaboliques

- Métabolisme basal

Elles augmentent la consommation d'oxygène et donc la thermogénèse. C'est la raison pour laquelle en cas d'hypothyroïdie on observe une frilosité, une hypothermie et à l'inverse en cas d'hyperthyroïdie, des sueurs.

- Métabolisme lipidique

Une augmentation de T3 et T4 diminue les concentrations sanguines de LDL et de cholestérol par augmentation de leur dégradation

- Métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes, elles augmentent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production hépatique de glucose par modulation de glycogénolyse et glycogénogenèse

- Métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont aussi un effet catabolisant à concentration excessive.

## **2. Effets cardiovasculaires**

Elles renforcent l'effet des catécholamines sur le cœur et induit donc une accélération de la fréquence, de la vitesse de conduction et de la force de contraction cardiaque.

Ainsi lors d'une hypothyroïdie, on retrouve une bradycardie alors qu'une tachycardie est observée chez l'hyperthyroïdien.

## **3. Effets osseux**

Les hormones thyroïdiennes potentialisent les effets de l'hormone de croissance, de ce fait elles stimulent la croissance et la maturation osseuse.

Ainsi une hypothyroïdie induit chez l'enfant un ralentissement ou un retard de croissance alors qu'un excès chez l'adulte est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse

## **4. Rôle sur le développement et la croissance fœtale :**

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle primordial dans le développement et la maturation cérébrale fœtale : neurogenèse, migration neuronale, formation des axones, régulation de la neurotransmission, myélinisation. (62)

Une carence en hormones thyroïdiennes pendant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme).

## E. Particularités pendant la grossesse

### 1. Chez la mère (63)

Pendant la grossesse, comme dit dans la première partie, la fonction thyroïdienne maternelle subit de gros changements. Les besoins en iode sont accrus pour plusieurs raisons :

- La clairance rénale de l'iode est augmentée par augmentation de la filtration glomérulaire
- Il y a également un transfert transplacentaire de l'iode maternel pour permettre d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales

D'autre part, on observe une augmentation de la synthèse d'hormones thyroïdiennes maternelles secondairement à :

- L'augmentation des taux de la *Thyroxine Binding Globuline* (TBG), principale protéine de transport de la thyroxine, due à l'hyperœstrogénie. Augmentant ainsi la liaison de la T4 et la T3. Afin de maintenir la concentration de T4 libre à un taux normal, les concentrations en T3 et T4 augmentent.
- La stimulation thyroïdienne par l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) par un effet « TSH-like » en raison de son homologie structurale. L'hCG va donc se lier au récepteur de la TSH ce qui entraîne une stimulation de la glande thyroïdienne.
- L'activité croissante de la désiodase placentaire de type III au cours de la deuxième moitié de la grossesse. Celle-ci joue un rôle dans la dégradation de T3 et T4 en reverse T3 inactive permettant de prévenir un excès d'hormones thyroïdienne (64). Il faut par conséquent, compenser cette baisse hormonale

On peut ainsi observer une augmentation du volume de la glande thyroïde, chez une femme enceinte sur cinq. (65)

## 2. Chez le fœtus : (65)

La thyroïde du fœtus est formée et commence à fonctionner entre la dixième et la douzième semaine de grossesse. Elle devient totalement mature à la dix-huitième semaine. Les cellules thyroïdiennes fœtales n'acquièrent significativement leur capacité à concentrer l'iode et à synthétiser les hormones thyroïdiennes qu'à partir de la 20<sup>e</sup> à la 22<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Les concentrations de T4, T4L et TSH atteignent les concentrations moyennes de l'adulte entre la trente-cinquième et trente-septième SA.(63)

Lors de la première moitié de grossesse, la synthèse thyroïdienne fœtale dépend donc entièrement des apports maternels c'est la raison pour laquelle la thyroïde maternelle est énormément sollicitée.

Le transfert vers le fœtus se poursuit tout au long de la grossesse. En effet, à la naissance, on retrouve 15 à 30 % de T4 maternelle dans le cordon ombilical. (55)

## F. La carence iodée

### 1. Définition

Le statut en iode est estimé par la mesure de l'iodurie. Selon l'OMS, on parle de carence en iode à l'échelle d'une population lorsque l'iodurie médiane est inférieure à 100 µg/L, avec plus de 20 % à moins de 50 µg/L.

Concentration médiane en iode urinaire (µg/100 ml)	Statut en iode de la population
< 2,0	Déficienc e sévère (carence)
2,0-4,9	Déficienc e modérée
5,0-9,9	Déficienc e légère
>10	Statut en iode adéquat

**Figure 16** : Statut en iode de la population selon l'iodurie médiane (56)

On estime qu'un tiers de la population mondiale est carencée en iode. En France, il existe une carence iodée modérée, avec un gradient décroissant ouest-est. (63)

## 2. Chez la femme enceinte

Selon l'OMS, chez la femme enceinte une insuffisance est définie par une iodurie inférieure à 150 µg/L, un statut adéquat par une iodurie allant de 150 à 249 µg/L et un excès par une iodurie supérieure à 250 µg/L.(40)

Une étude menée en 2009 en France sur 330 femmes enceintes (au troisième trimestre) a montré que :

- 17,3 % étaient en carence sévère (< 31 µg/l) ;
- 22,1 % en carence modérée (31 à 49 µg/l);
- 47 % en insuffisance (50 à 150 µg/L).
- 8,8 % avaient une iodurie reflétant des apports adéquats (150–249 µg/l)
- 3,9 % avaient des apports excessifs (iodurie comprise entre 250 et 499 µg/L)
- 1,5% étaient en surcharge iodée (iodurie >500µg/L).

Parmi ces 330 femmes, 22 ont déclaré prendre des compléments alimentaires enrichis en iode. 18 de ces 22 femmes avaient une carence iodée (iodurie < 150 µg/L) dont 4 en carence sévère. Parmi les 5 femmes en surcharge iodée, une seule prenait un complément alimentaire enrichi en iode. (40)

Un article de synthèse (Caron 2015) suggère que les apports moyens en iode pour la femme enceinte vivant en France correspondent à moins de 50 % de l'apport satisfaisant pendant la grossesse.

Il existe des situations à risque de carence iodée (13) :

- ✓ Tabagisme
- ✓ Habitat en zone de carence
- ✓ Grossesses rapprochées
- ✓ Régimes restrictifs
- ✓ Nausées ou vomissements limitant les apports alimentaires

### 3. Conséquences d'une carence

- **Chez la mère :**

Une carence en iode va entraîner une augmentation de la concentration de TSH, qui va stimuler la glande thyroïdienne et ainsi augmenter son volume. Les concentrations de TSH restent dans la plupart des cas dans les limites de la normale.

Cette hypertrophie de la thyroïde n'est que partiellement réversible en post-partum, elle peut revenir en cas de nouvelles grossesses, voire s'aggraver et persister même hors grossesse.

- **Chez le fœtus :**

Les hormones thyroïdiennes jouant un rôle important dans le développement du cerveau. Selon la carence iodée, les conséquences seront plus ou moins importantes : (66)

- Carence modérée à sévère (iodurie inférieure à 50 µg/jour : rare en France) : avortements spontanés, accouchements prématurés, diminution de poids de naissance, crétinisme.
- Carence légère (iodurie de 50 à 100 µg/j) : anomalie du développement psychomoteur et intellectuel

En présence d'une carence modérée, des mécanismes vont se mettre en place pour épargner l'iode. L'activité du symporteur  $I^-/Na^+$  va être augmentée, de même que le recyclage de l'iode en périphérie. La charge iodée de la thyroglobuline va être diminuée par une synthèse préférentielle de T3 et la conversion de la T4 en T3 en périphérie. Dans le cas d'une carence sévère, ces mécanismes d'adaptation vont être dépassés, le maintien d'un état euthyroïdien est difficile. Ceci va donc entraîner une hypothyroïdie avec l'apparition d'un goitre. (55).

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle important dans le développement cérébral (prolifération, migration, différenciation cellulaire, organisation neuronale) qui vont survenir lors de la première moitié de grossesse. (67) Il existe une corrélation entre la diminution de la concentration de T4 libre maternelle à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse et l'importance du déficit des capacités psycho-intellectuelles au cours du dixième mois de vie. (68)

Les conséquences de cette carence au cours de la grossesse dépendent ainsi de son intensité, des facteurs de l'environnement et des facteurs génétiques.

La mesure de l'iodurie à titre individuel ne présente pas de grand intérêt car elle représente seulement un reflet instantané de l'apport iodé. De plus ce dosage n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

#### 4. Dosage pendant la grossesse :

Le dosage de la TSH est effectué en première intention pour déterminer l'état thyroïdien d'une femme enceinte. Avec l'augmentation de l'HCG en début de grossesse, on retrouve une diminution de la TSH vers la dixième semaine d'aménorrhée chez environ 20 % des femmes enceintes (67). Néanmoins les sociétés savantes françaises ne se sont pas accordées sur la nécessité de ce dosage systématique en pré-conceptionnel ou durant la grossesse.

Pour les femmes ayant des pathologies thyroïdiennes avant la grossesse, le suivi sera bien-sûr rapproché.

### G. Recommandations

Au cours de la grossesse, les besoins en iode sont augmentés de 50 µg par jour. Les besoins totaux journaliers étant de 200 µg. (16)

#### 1. L'Organisation Mondiale de la Santé

Depuis 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé préconise une supplémentation en iode dans les pays où moins de 90 % de la population a accès au sel iodé, ce qui est le cas pour la France.(69) En effet, dans le rapport de l'AFSSA 2005, en France, le taux de pénétration du sel iodé est en continuelle baisse. L'utilisation de sel iodé n'est pas prépondérante du fait de la concurrence de sels alimentaires non iodés à plus petit prix et/ou de sels artisanaux non iodés (sels de Guérande par exemple).(56)

D'autres pays, comme l'Allemagne, l'Autriche, la Suisse, les Pays Bas, ont fait le choix d'enrichir d'autres aliments en iode comme le pain, le lait, les produits transformés. Ceci étant sûrement dû à l'absence d'accès à la mer et le type d'alimentation de ces pays.

En France, l'ANSES émet des réserves à une utilisation systématique de sel iodé dans les produits alimentaires transformés car elle exposerait la population fortement consommatrice (notamment les enfants de par leur forte consommation de produits laitiers) à des risques de dépassements des limites de sécurité de l'iode.

L'ANSES précise que « toute proposition d'un nouvel aliment vecteur d'iode en vue d'améliorer les apports en iode de la population générale ne pourra s'appliquer qu'après réduction préalable de 15 à 20 % des concentrations en iode dans les produits laitiers. » (57)

L'OMS recommande donc un apport iodé de 200 µg par jour pour les femmes enceintes vivant dans un pays où l'accès au sel iodé est entre 20 et 90 %.(69) Elle propose d'étendre l'iodation du sel.

## 2. L'EFSA

Dans son rapport sur l'iode, l'EFSA a rapporté les besoins iodés durant la grossesse, qui sont différents selon les sociétés savantes. Elles sont résumées dans ce tableau :

	D-A-CH (2013)	WHO (2007)	NNR (2012)	AFSSA (2001)	IOM (2001)	SCF (1993)	DH (1991)
Dietary reference values for iodine (µg/day)	230	250	175	200	220	130	140

**Figure 17** : Besoins iodés durant la grossesse selon les sociétés savantes(16)

Les besoins iodés durant la grossesse sont donc estimés à 200 µg/jour. Ces besoins dépendent du statut iodé pré-conceptionnel.

L'EFSA affirme que la supplémentation en iode en début ou avant la grossesse a un impact sur les fonctions cognitives des enfants dans les zones où la carence iodée est sévère à modérée. Néanmoins, l'impact d'une supplémentation pour les zones où la carence iodée est légère doit être étudié à plus large échelle.

### 3. Le CNGOF(70)

Dans son rapport, le CNGOF précise que la supplémentation en iode ne fait pas partie des recommandations en obstétrique mais que les endocrinologues le recommandent. Il est recommandé de corriger une déficience légère à modérée, en premier lieu par des conseils nutritionnels puis par une supplémentation de 100 à 150 µg/jour seulement lors de carence avérée.

Le CNGOF souligne également les risques liés à la surcharge iodée pouvant entraîner des troubles de la fonction thyroïdienne notamment chez les prématurés.

### 4. Le PNNS(13)

Le PNNS recommande d'enrichir son alimentation en iode grâce notamment aux fruits de mer (cuit soi-même), poissons de mer, produits laitiers et œufs. Il est conseillé de préférer le sel iodé pour cuisiner.

### 5. HAS

La HAS précise qu'il n'y a pas d'argument en faveur d'une supplémentation iodée systématique en dehors des femmes enceintes carencées. Cette supplémentation est néanmoins efficace dans ce cas.

## IV. Le fer

### A. Généralités

Le fer est un oligo-élément essentiel pour l'organisme. Notre organisme contient environ 3 à 4 g de fer actif. Il existe sous forme de fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) héminique et fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) non héminique. Son absorption est différente selon sa forme.

Une homéostasie du fer est indispensable. En effet, il a un rôle majoritaire dans le transport d'oxygène et dans de nombreuses réactions notamment d'oxydoréductions mais, en excès, il peut être toxique car il crée des espèces réactives à l'oxygène pouvant provoquer des dommages cellulaires.

### B. Sources (71)

Le fer provient exclusivement de l'alimentation mais il fait partie d'un cycle du fer qui permet son recyclage.

Le fer apporté par l'alimentation peut être sous forme héminique ou non héminique. Le fer héminique est retrouvé dans les viandes et les poissons car ils contiennent de l'hémoglobine et de la myoglobine, il est bien absorbé par l'organisme (environ 10 à 30 %). Le fer non héminique est contenu dans les végétaux (fruit, légumes, céréales, épices), celui-ci est beaucoup moins bien absorbé (1 à 5 %).

L'absorption du fer est dépendante des substances contenues dans les aliments. L'absorption est favorisée par la vitamine C car elle permet la conversion du fer ferrique en fer ferreux (nécessaire à son absorption). Le lait et le thé sont des chélateurs de fer et donc diminuent l'absorption de fer (le thé peut chélater jusqu'à 95 % du fer selon la quantité ingérée). Certaines fibres alimentaires, comme le son, gênent également son absorption par la présence de phytates, chélateurs de fer.

	Teneur en fer (mg/100 g)	Coefficient d'absorption (%)	Quantité de fer absorbée (mg/100 g)
Boudin noir	23	20-30	4,6-6,9
Chocolat noir	10,7	2-5	0,21-0,54
Céréales pour petit déjeuner (moyenne)	78	2-5	0,16-0,39
Rognons	6,8	20-30	1,4-2,0
Chevreuil	6,1	20-30	1,2-1,8
Pigeon rôti	5,9	20-30	1,2-1,8
Foie de veau	5,1	20-30	1,0-1,5
Caillie	4,4	20-30	0,9-1,3
Abrioot sec	4,8	2-5	0,09-0,22
Foie de génisse	4	20-30	0,8-1,2
Canard rôti	3,4	20-30	0,7-1,0
Viande de cheval	3,2	20-30	0,60-0,96
Viande de bœuf	3,0	20-30	0,60-0,90
Tofu	2,9	2-5	0,06-0,15
Steak haché de bœuf 20 % MG	2,5	20-30	0,50-0,75
Lapin	2,3	20-30	0,46-0,69
Haricots rouges	2,3	2-5	0,05-0,12
Bettes cuites	2,3	2-5	0,05-0,12
Viandes (moyenne)	2,2	20-30	0,44-0,66
Viande d'agneau	2,1	20-30	0,42-0,63
Raisins secs	2,1	2-5	0,04-0,11
Épinards cuits	2,1	2-5	0,04-0,11
Pruneaux	2,0	2-5	0,04-0,10
Œuf	1,8	2-5	0,04-0,09
Dinde rôtie	1,8	20-30	0,36-0,54
Charcuterie (moyenne)	1,7	20-30	0,34-0,51
Haricots blancs	1,7	2-5	0,03-0,09
Mûre	1,7	2-5	0,03-0,09
Sardine	1,7	20-30	0,34-0,51
Hareng	1,6	20-30	0,32-0,48
Lentilles	1,6	2-5	0,03-0,08
Légumes secs (moyenne)	1,6	2-5	0,03-0,08
Baguette	1,5	2-5	0,03-0,08
Légumes cuits (moyenne)	1,3	2-5	0,03-0,07
Laits de croissance	1,3	10-20	0,13-0,26
Cuisse de poulet	1,2	20-30	0,24-0,36
Viande de veau	1,2	20-30	0,24-0,36
Laitages au lait de suite	1,1	10-20	0,11-0,22
Viande de porc	1,1	20-30	0,22-0,33
Laits de suite (2 <sup>e</sup> âge)	0,9	10-20	0,09-0,18
Frites	0,9	2-5	0,02-0,05
Laits pour nourissons (1 <sup>er</sup> âge)	0,6	10-20	0,06-0,12
Poisson pané	0,5	20-30	0,10-0,15
Poisson (en moyenne)	0,5	20-30	0,10-0,15
Blanc de poulet	0,4	20-30	0,08-0,12
Pomme de terre à l'eau	0,3	2-5	< 0,01
Fromages (moyenne)	0,2	2-5	< 0,01
Fruits (moyenne)	0,2	2-5	< 0,01
Cabillaud	0,1	20-30	0,02-0,03
Yaourts	0,1	2-5	< 0,01
Lait de chèvre entier	0,08	2-5	< 0,01
Lait de vache entier	0,05	2-5	< 0,01

Le coefficient d'absorption du fer, notamment non hémérique, augmente en cas de carence martiale, les données de ce tableau sont estimées en l'absence de carence en fer.

**Figure 18** : Teneur en fer moyenne et quantité de fer absorbé des principales sources alimentaires, d'après la table CIQUAL 2017 (72)

## C. Métabolisme

### 1. Répartition

Il existe différents pool :

- **Fer fonctionnel** (sous forme hémunique) : il se trouve essentiellement dans l'hémoglobine (60%), la myoglobine (5%) et associé à des enzymes respiratoires cellulaires (cytochromes, oxydases, ...)
- **Fer de réserve** : 35% est stocké dans le foie capté par une protéine de stockage, la ferritine
- **Fer de transport** : lié à la transferrine : 0,1%.

### 2. Absorption intestinale du fer (73)(74)

Le fer est absorbé dans le duodénum et le début du jéjunum. Pour être introduit dans la cellule duodénale, le fer trivalent (fer non hémunique) doit être converti en fer divalent grâce au cytochrome duodéal B (DcytB) nécessitant de l'acide ascorbique (vitamine C) qui est donneur d'électrons. Il peut ensuite entrer dans la cellule grâce au DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*).

Le fer hémunique (fer ferreux), lui, est capté directement par les entérocytes grâce à l'HCP1 (*Heme Carrier Protein*). L'hème est ensuite oxydé par l'hème oxygénase 1 en biliverdine puis en bilirubine ce qui libère le  $Fe^{2+}$ . Celui-ci rejoint le pool du fer non hémunique.

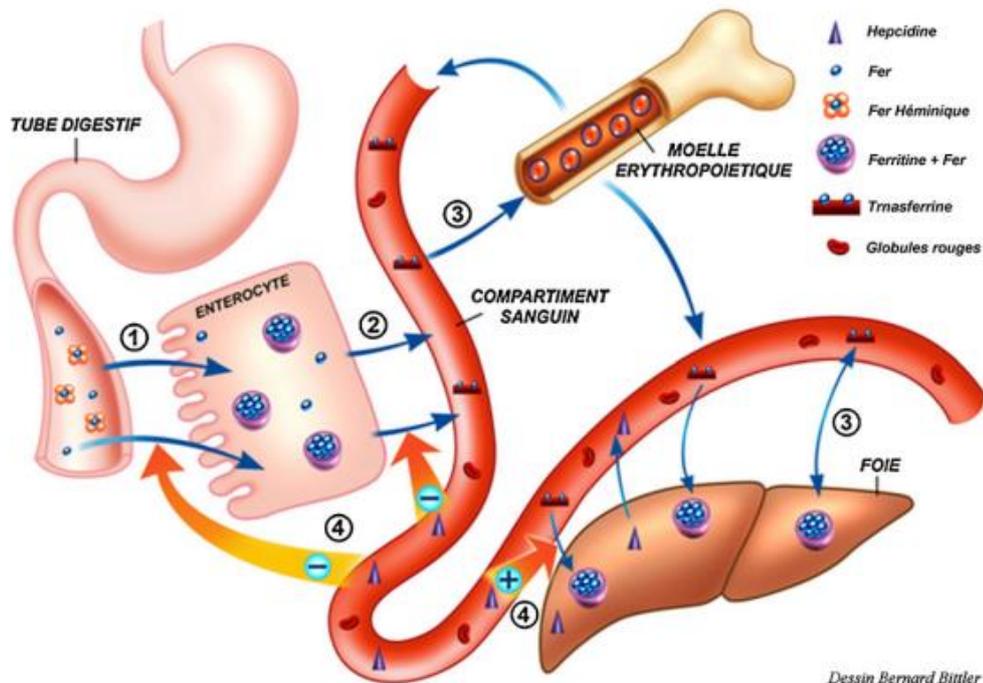
Une fois dans la cellule le fer (provenant de l'une ou l'autre des voies) est soit, stocké grâce à la ferritine, soit il est livré à la circulation plasmatique.

Le passage du fer vers le plasma implique la ferroportine qui permet sa sortie de la cellule. Il est ensuite oxydé en  $Fe^{3+}$  par l'hephaestine avant d'être transporté par la transferrine plasmatique qui peut fixer 2 atomes de fer sous forme ferrique.

L'absorption intestinale du fer est surtout régulée négativement par l'hepcidine, que l'on verra par la suite.

### 3. Cycle fermé du fer

Pour maintenir un équilibre, il existe un « cycle fermé du fer », permettant son recyclage.



**Figure 19** : Représentation schématique du cycle du fer (75)

1. Le fer est tout d'abord absorbé au niveau intestinal
2. Il est transporté dans le plasma par la transferrine vers la moelle osseuse où le fer est incorporé dans les molécules d'hèmes par les érythroblastes pour former les globules rouges
3. Au bout de 120 jours, les GR sont phagocytés par les macrophages. Ceux-ci vont recycler le fer contenus dans les GR. Soit dans les érythroblastes soit dans le plasma qui ensuite vont être transporté par la transferrine :
  - Vers le foie : pour être stocké via la ferritine
  - Vers les muscles : pour produire la myoglobine
  - Vers les mitochondries : pour produire les enzymes d'oxydoréduction
4. L'hépcidine est sécrétée par le foie en fonction du statut martial, elle inhibe l'absorption ou favorise au contraire son stockage (vue ci-après).

Cette quantité absorbée est éliminée dans les urines, la transpiration (1 mg/jour) ou sous forme de menstruation (30 à 35 mg/mois) chez la femme.

#### 4. Protéines impliquées dans le métabolisme du fer

- Ferroportine

La ferroportine est la seule protéine qui permet la sortie du fer de la cellule, c'est une protéine transmembranaire permettant la sortie du fer ferreux dans le plasma. Ce mécanisme est régulé par l'hépcidine.

- Transferrine

La transferrine est le transporteur sanguin du fer. Elle est produite essentiellement par le foie sous forme d'apo-transferrine (qui est dépourvue de fer) qui devient ensuite la transferrine. Sa synthèse est inversement proportionnelle à la quantité de fer cellulaire. Elle peut lier 2 molécules de fer exclusivement sous forme ferrique  $Fe^{3+}$ . A l'état normal, la transferrine est incomplètement saturée, on parle de coefficient de saturation de la transferrine qui est en général de 20 à 40 %. Lors d'une carence martiale, les taux de transferrine synthétisée augmentent mais sa saturation diminue. Lorsque la capacité de fixation de la transferrine est dépassée, le fer en excès (non lié à la transferrine) reste dans le plasma, il pénètre facilement les cellules, ce qui peut contribuer à l'altération tissulaire caractéristique des situations de surcharges en fer.

Elle permet ainsi le transport du fer vers différents sites : les érythroblastes, les hépatocytes, les macrophages essentiellement.

- Ferritine

La ferritine va se lier au fer pour le stocker, elle peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer inactif sous forme ferrique. (73) Elle est quasi ubiquitaire.

La ferritine assure également une protection contre le fer en excès, elle le transforme en une forme chimiquement inactive pour éviter de produire des espèces réactives de l'oxygène, toxiques.

La ferritinémie reflète le stock martial de l'organisme c'est pourquoi elle est utilisée dans le diagnostic de carence martiale. La norme est de 20 à 150 ng/mL chez la femme et de 30 à 150 ng/ml chez l'homme.

- Hepsidine

L'hepcidine est une hormone régulatrice du métabolisme du fer, nous allons détailler son action ci-dessous.

### 5. Régulation par l'hepcidine (73)

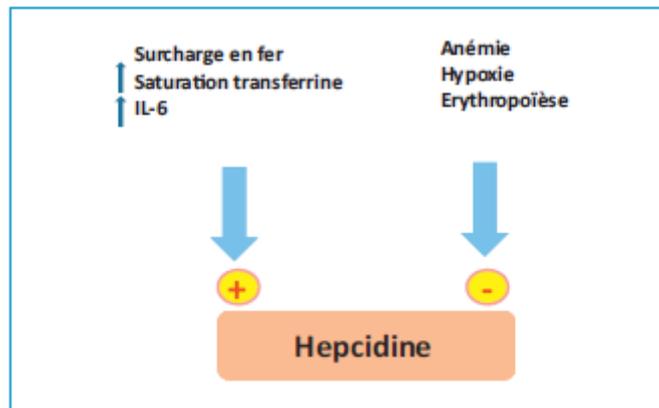
Le régulateur principal est l'hepcidine qui est une hormone hyposidérémiante. Elle est produite par le foie et sécrétée dans le plasma.

L'hepcidine induit une séquestration du fer dans les réserves ainsi qu'une réduction de la fonction intestinale du fer. Elle va provoquer l'internalisation de la ferroportine qui sera dégradée par le protéasome de la cellule, limitant ainsi la sortie du fer des macrophages et des hépatocytes dans le plasma.

Au niveau intestinal, elle oriente le fer absorbé vers le pool de stockage via la ferritine. Il en est de même au niveau des macrophages.

Un niveau bas d'hepcidine va produire l'effet inverse : augmentation de l'expression de ferroportine.

L'expression et la sécrétion de l'hepcidine est régulé par le métabolisme du fer, l'hypoxie, l'érythropoïèse et l'inflammation.



**Figure 20** : Impact des stimuli sur l'expression d'hepcidine (73)

## **D. Rôle**

Comme vu précédemment, le fer est le composant principal de l'hémoglobine, permettant le transport d'oxygène mais aussi de la myoglobine, permettant l'oxygénation musculaire. Le fer est également nécessaire à la prolifération et la différenciation des érythroblastes.

Enfin, il intervient en tant que cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques notamment d'oxydoréduction.

## **E. Carence martiale (76)**

La carence martiale est définie par un taux de ferritine sérique inférieure à 20 µg/L (chez la femme) ainsi qu'une augmentation de la capacité totale de fixation et des récepteurs à la transferrine et une diminution de son coefficient de saturation.

Les causes majeures de carences martiales sont des saignements chroniques (digestifs, gynécologiques, prélèvements fréquents pour examens biologiques plus rarement) mais également une malabsorption intestinale du fer liée à une maladie digestive. Un défaut d'apport alimentaire n'est pas une cause reconnue de carence martiale, car une alimentation normale apporte en moyenne 10 fois plus de fer qu'il n'en est absorbé (10 à 20 mg par jour pour environ 1 à 2 mg absorbés).

La conséquence majeure est une anémie ferriprive, qui sera :

- Microcytaire (VGM < 80 fl) ;
- Hypochrome (concentration corpusculaire moyenne en Hb < 30 g/dl) ;
- Non régénérative (taux de réticulocytes < 100 000 par millimètre cube).

L'anémie ferriprive est l'anémie la plus fréquente. Elle est souvent associée à un taux de ferritine sérique effondré, inférieur à 12-15 µg/L.

## **F. Particularités de la femme enceinte (76)**

Due à l'augmentation de la masse érythrocytaire et la croissance fœtale et placentaire, les besoins en fer augmentent durant la grossesse. Il existe des adaptations de l'organisme maternel : l'aménorrhée mais également une augmentation de l'absorption intestinale du fer.

L'absorption intestinale du fer est augmentée à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée passant de 10 à 40 % en fin de grossesse. (76) Cette absorption est influencée selon les réserves martiales.

Selon l'OMS, il faut environ **1040 mg** de fer pour couvrir les besoins de la grossesse selon la répartition suivante : (15)

- ⇒ élévation de la masse érythrocytaire : 450 mg
- ⇒ Croissance fœtale : 300 mg
- ⇒ Fonctionnement placentaire : 50 mg
- ⇒ Pertes métaboliques physiologiques : 240 mg

Ces besoins évoluent pendant la grossesse, allant de 0,8 mg par jour au premier trimestre et jusqu'à 10 mg par jour lors des 6 dernières semaines.

Il faut néanmoins considérer que l'aménorrhée représente une épargne non négligeable. De plus, l'augmentation de la masse globulaire lors des 20 dernières semaines de grossesse va servir à reconstituer en grande partie les réserves de fer lors de la diminution de la masse érythrocytaire qui suit l'accouchement. (77)

Le coût total de la grossesse serait donc en définitive de l'ordre de **850 mg**. (70)

Les besoins du fœtus en fer sont presque toujours assurés notamment grâce à de nombreux récepteurs à la transferrine au niveau placentaire qui permettent le transfert du fer. Ceci permet d'assurer un taux d'hémoglobine normal à la naissance. (76)

### **Conséquences d'une carence martiale :** (76)

- Pour la mère : anémie ferriprive (fatigue, céphalées, vertiges, pâleur,...)
- Pour le fœtus : en cas d'anémie ferriprive dès le début de la grossesse, il existe un risque d'accouchements prématurés et de petits poids de naissance. (13). L'impact est d'autant plus important que l'anémie maternelle est présente tôt, voire avant la grossesse.

On parle d'anémie chez la femme enceinte lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl au premier trimestre et 10,5 g/dl au deuxième trimestre. L'anémie est dite sévère, selon l'OMS, lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 g/dl.

Le dépistage de l'anémie se fait par numération formule sanguine (NFS), il est obligatoire au sixième mois de grossesse depuis 1992 (décret du 14 février 1992).

Il serait intéressant de déplacer cette mesure à la première consultation de grossesse afin de dépister les anémies au plus tôt et pouvoir agir sur les risques d'accouchements prématurés. Elle est actuellement réalisée lors de la première consultation en cas de facteurs de risque d'anémie, d'hémoglobinopathie ou en cas de signes cliniques.

## G. Recommandations

### 1. CNGOF

Le CNGOF précise que les conséquences d'une carence martiale maternelle sur le statut en fer du nouveau-né sont minimales. Il n'a jamais d'ailleurs été prouvé que la supplémentation en fer améliore la santé du fœtus et du nouveau-né. C'est pourquoi il n'y a aucune justification à supplémenter systématiquement en fer les femmes enceintes qui ne sont pas anémiées et/ou carencées.

Le CNGOF estime que l'augmentation physiologique de l'absorption du fer ainsi que des conseils nutritionnels doivent pouvoir satisfaire les besoins en fer de la femme enceinte en l'absence de carence martiale préalable.

### 2. HAS

La HAS ne recommande la supplémentation ferrique qu'en cas de carence, précisant que la supplémentation systématique ne profite à la santé de la mère ni à celle du fœtus. Elle recommande une alimentation saine, variée et équilibrée.

### 3. OMS

L'OMS recommande pour toute femme enceinte un complément associant 60 mg de fer et 400 µg d'acide folique dans les pays en voie de développement dans le but d'enrayer l'anémie, véritable problème de santé publique dans ces pays.

### 4. EFSA

L'EFSA précise que les besoins en fer durant la grossesse peuvent être plus ou moins couverts, en fonction de l'état du stock ferrique pré-conceptionnel. Lors du premier trimestre, les besoins sont globalement couverts par l'aménorrhée et l'augmentation de l'absorption basale.

⇒ En conclusion, une supplémentation en fer n'est recommandée que lors de carence avérée. Cette supplémentation sera dépendante de sa sévérité.

## V. Les acides gras oméga 3

### A. Généralités

Les acides gras sont des lipides classés en deux catégories en fonction de leur structure chimique, notamment de la présence de doubles liaisons. Il y a donc d'une part les acides gras saturés, ne possédant pas de doubles liaisons et d'autres part les acides gras insaturés possédant une ou plusieurs doubles liaisons (ils sont alors appelés acides gras polyinsaturés).

Ces acides gras polyinsaturés sont des acides gras dits « essentiels » car les précurseurs (l'acide  $\alpha$ -linoléique (ALA) et l'acide linoléique (LA)) ne peuvent être synthétisés par l'organisme. Il est donc indispensable de les apporter par l'alimentation.

### B. Alimentation

On trouve majoritairement les  $\omega$ 3 dans les végétaux et leurs huiles (huile de colza, de lin, de soja, noix, etc...) ainsi que dans les poissons gras comme le thon, le saumon, le maquereau, le hareng, les sardines...

D'après l'étude INCA3 Les apports en acides EPA et DHA proviennent pour une très grande majorité des viandes et poissons (78% pour EPA et 85% pour DHA) et plus particulièrement des poissons (58% pour EPA et 67% pour DHA), puis dans une moindre mesure des crustacés et mollusques (6,0% pour EPA et 3,0% pour DHA) et des plats à base de poissons (environ 5% pour EPA et DHA).

### C. Métabolisme

L'acide  $\alpha$ -linoléique est métabolisé en acide docosahéxaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA). Ils constituent les groupes des  $\omega$ 3, c'est-à-dire que leur première double liaison se situe sur le carbone 3.

L'acide linoléique est métabolisé en acide arachidonique et en acide dihomog-linoléique, ils forment le groupe des  $\omega$ 6 (première double liaison sur le carbone 6).

Les  $\omega$ 3 et  $\omega$ 6 ne sont pas inter-convertibles, ils entrent en compétition pour la désaturation-élongation. Lorsque les apports alimentaires respectifs sont équilibrés, la voie des  $\omega$ 6 s'arrête à l'acide arachidonique.

Lorsqu'il y a plus d'apport d' $\omega$ 6 que d' $\omega$ 3, cela se poursuit et amène à la synthèse d'acide docosopentaénoïque (DPA) en compensation de la diminution de synthèse du DHA.

Le rapport entre les  $\omega$ 3 et  $\omega$ 6 est primordial car ils sont métabolisés par les mêmes enzymes, la cyclo-oxygénase (COX) et la lipoxygénase (LOX) qui transforment :

- Les  $\omega$ 3 en prostanoïdes de série 3 et leucotriènes de série 5 qui ont des propriétés anti-inflammatoires
- Les  $\omega$ 6 en prostanoïdes de série 2 et leucotriènes de séries 4 qui ont des propriétés pro-inflammatoires

Ainsi un apport trop important en  $\omega$ 6 par rapport aux  $\omega$ 3 fera pencher la balance vers une production de composés pro-inflammatoires. De même, un apport trop élevé en  $\omega$ 6 va inhiber la conversion des acides gras  $\omega$ 3 en DHA et EPA.

#### **D. Rôle**

Les acides gras sont par définition, source d'énergie. Les acides gras essentiels ont en plus des fonctions métaboliques :

- Rôle structural : par la synthèse des dérivés constitutifs des membranes cellulaires
- Synthèse des médiateurs bioactifs sous forme de dérivés oxygénés qui s'opposent à la réaction inflammatoire
- Régulation des processus de signalisation intracellulaire, de l'expression des gènes cibles (en activant les facteurs de transcription)

Le DHA est un des constituants fondamentaux des cellules cérébrales et rétiniennes (jonctions synaptiques et cellules à cônes et à bâtonnets).

L'EPA a un effet sur l'inflammation et sur la réponse immunitaire.

#### **E. Métabolisme chez la femme enceinte (78)**

Chez la femme enceinte, comme dit dans la première partie, la tendance est à l'anabolisme en début de grossesse et donc au stockage d'acides gras. Puis au dernier trimestre, il va y avoir une libération d'acides gras libres et une augmentation de la synthèse des acides gras à longues chaînes. Ces acides gras libérés vont être source d'énergie pour la mère mais également être transféré au fœtus par passage transplacentaire.

Le statut maternel avant la grossesse paraît tout aussi important que celui constitué pendant la grossesse car le tissu adipeux possède un turn-over lent.

Les besoins en  $\omega 3$  et  $\omega 6$  augmentent durant la grossesse car il y a une accumulation fœtale des acides gras polyinsaturés à longues chaînes. Les besoins fœtaux en DHA sont estimés à 50 à 60 mg par jour durant le dernier trimestre. Les capacités de synthèse fœtale du DHA ne sont pas précisément connues mais elles sont considérées comme insuffisantes pour la couverture des besoins ; C'est pourquoi le fœtus est dépendant des apports maternels et donc du passage transplacentaire. Les besoins sont accrus lors du dernier trimestre de grossesse.

#### Risque d'une carence

Des études observationnelles montrent qu'un déficit en  $\omega 3$  pendant la grossesse est corrélé à un retard de développement visuel de l'enfant. Ce déficit induirait un déséquilibre du rapport  $\omega 3/\omega 6$  dans le lait maternel en faveur des  $\omega 6$  qui favoriserait le développement de l'obésité chez l'enfant.(79)

Une consommation d' $\omega 3$  pourrait prévenir l'incidence de maladies allergiques chez l'enfant.

## **F. Recommandations**

Il est recommandé d'augmenter ses apports en acide linoléique et alpha linoléique de 25 % environ pendant la grossesse. (78)

Les apports recommandés par le CNGOF en DHA sont d'au moins 200 mg par jour pendant la grossesse. Il n'y a aucun effet indésirable hormis un goût potentiellement désagréable. La consommation de poissons frais deux fois par semaine permettrait cet apport (éviter les poissons prédateurs comme le requin, l'espadon, le marlin qui accumulent des polluants pouvant être néfastes, comme le mercure)

## VI. Autres minéraux (80)(81)(82)(19)

### A. Calcium

#### 1. Rôle

Le rôle principal du calcium est de participer à la minéralisation du squelette foetal ainsi qu'à la formation des dents.

#### 2. Métabolisme et besoins pendant la grossesse

Une augmentation de l'absorption intestinale du calcium se fait dès les premiers jours de grossesse ainsi qu'une résorption osseuse au dernier trimestre, permettant à une alimentation classique de couvrir les besoins. Cette adaptation est possible si les réserves en vitamine D sont suffisantes.

A terme, le squelette de l'enfant contient environ 30 g de calcium, dont les trois quarts sont déposés au dernier trimestre.(13)

Les RNP chez la femme enceinte sont de 1000 mg par jour.

#### 3. Risques d'une carence

Il a été démontré qu'un apport insuffisant en calcium pouvait induire une pré-éclampsie ainsi qu'augmenter les risques de fausses couches ou d'accouchements prématurés. De même, une carence en calcium peut aggraver la perte osseuse chez la mère, d'autant plus importante chez l'adolescente.

#### 4. Recommandations

Une supplémentation calcique systématique n'est pas nécessaire pendant la grossesse. Il faut consommer 3 à 4 portions de laitages par jour. De même, une eau riche en calcium peut permettre de compenser le manque de laitages chez une femme ne les appréciant pas.

Une supplémentation calcique sera effectuée s'il existe une carence liée à une alimentation pauvre en produits laitiers ou lors de prise de corticoïdes au long cours ou lors de pathologies rénales particulières.

Il convient d'être particulièrement vigilant chez les adolescentes car les pertes osseuses peuvent être plus importantes lorsque la croissance de la jeune femme n'est pas terminée. De plus, on ne connaît pas encore les conséquences de ces pertes sur l'acquisition de la masse osseuse à l'âge adulte. (13)

## **5. Alimentation**

Les aliments riches en calcium sont principalement les produits laitiers. Les eaux minérales peuvent également être une alternative, certaines en contiennent une grosse quantité (plus de 150 mg). Une eau est dite riche en calcium si elle contient plus de 200 mg de calcium, c'est le cas notamment de l'eau Vittel®, Saint-Amand®, Contrex®, Courmayer®, Hepar®,...

D'après les données du CIQUAL, les aliments les plus riches en calcium sont les produits laitiers, les légumineuses et fruits à coque, les produits céréaliers, certains légumes feuilles (choux, bettes, épinards, etc.), les fruits de mer et certaines eaux dures. D'après les données de l'étude INCA3, les plus gros contributeurs aux apports calciques de la population adulte française sont les produits laitiers (38 %) dont majoritairement les fromages (18%), les eaux (8,4 %) et les fruits et légumes (10 %).

## **B. Zinc (83)**

### **1. Rôle**

Le zinc est un cofacteur enzymatique, il participe notamment à la synthèse protéique, au métabolisme des acides gras insaturés, le métabolisme des acides nucléiques ainsi que celui des prostaglandines. Il possède également des propriétés anti oxydantes et est stabilisateur de l'insuline.

### **2. Métabolisme et besoins pendant la grossesse**

Durant la grossesse, le zinc joue un rôle important dans le développement (notamment l'organogénèse) et la croissance fœtale. Les besoins en zinc s'accroissent donc pendant la grossesse, les besoins chez la femme adulte étant de 2 mg/jour, les besoins pendant la grossesse s'élèvent à 2,6 mg par jour.

Il existe une adaptation de l'homéostasie du zinc, notamment une augmentation de l'absorption intestinale du zinc chez la femme enceinte. Il est plus ou moins important en fonction de l'apport journalier.

Le risque de déficit en zinc est plus élevé chez les femmes fumeuses, végétaliennes et végétariennes ainsi que chez les femmes obèses.

Les RNP chez la femme enceinte varient de 9,1 à 12,6 mg par jour selon la consommation d'aliments riches en phytates.

### **3. Risques d'une carence**

Une carence sévère en zinc en début de grossesse peut être à l'origine de malformations (notamment du tube neural), d'avortements précoces. De même, la zincémie maternelle est souvent inversement corrélée au poids de naissance.

### **4. Recommandations**

Une alimentation équilibrée, suffisamment riche en protéines animales, fournit un apport suffisant selon le CNGOF ;

Chez les femmes ayant une alimentation particulière (végétarisme, végétalisme), ou ayant une situation précaire, il existe un intérêt à supplémenter en zinc.

La supplémentation en zinc est également recommandée lors d'un traitement associant folates et fer qui diminuent l'absorption intestinale du zinc.

### **5. Alimentation**

Le calcium et le fer diminuent son absorption.

D'après les données du CIQUAL, les aliments les plus riches en zinc sont la viande, les abats, le fromage, les légumineuses ainsi que les poissons, les mollusques et les crustacés. D'après les données de l'étude INCA2, les principaux contributeurs aux apports en zinc de la population adulte française sont la viande (19,6 %), le fromage (11 %), le pain et produit de panification (9 %), les plats composés (6,6 %) ainsi que la charcuterie (6 %).

## **C. Magnésium**

### **1. Rôle**

Le magnésium participe à l'activité de nombreuses enzymes (plus de 300) impliquées dans le métabolisme glucidique, protéique, la phosphorylation oxydative et la synthèse d'acides nucléiques. Il est également impliqué dans la perméabilité cellulaire et l'excitabilité neuromusculaire.

### **2. Métabolisme et besoins pendant la grossesse**

Due à l'hémodilution physiologique, la concentration plasmatique en magnésium diminue. On considère que 80% des femmes enceintes ont un apport inférieur à 300 mg mais cela tend à diminuer avec les habitudes alimentaires actuelles. (82)

L'AS chez la femme enceinte est de 360 mg par jour.

### **3. Risques d'une carence**

Une carence en magnésium impacte peu la santé du fœtus mais peut engendrer des signes cliniques musculaires (crampes, myalgies) et centraux (asthénie, vertiges) chez la mère.

### **4. Recommandations**

Il n'existe pas de recommandations particulières concernant la supplémentation en magnésium pendant la grossesse. Selon le CNGOF, sur la base des apports observés en France et la rétention maternelle de 10 %, la quantité de magnésium disponible serait largement suffisante pour faire face aux besoins nécessaires pendant la grossesse.

Si des symptômes s'avèrent gênant pour la mère, on peut compléter ponctuellement d'au moins 200 mg/j

### **5. Alimentation**

D'après les données du CIQUAL, les aliments les plus riches en magnésium sont les oléagineux, le chocolat, le café, les céréales complètes ainsi que les mollusques et crustacés. D'après les données de l'étude INCA2, les principaux contributeurs aux apports en magnésium de la population adulte française sont les produits laitiers (25,7 %), les poissons (9,9 %) et le pain et produits de panification (7 %).

## D. Autres oligoéléments

### *Le cuivre*

Le cuivre entre dans la constitution de métalloenzymes qui agissent dans différents métabolismes et fonctions : métabolisme du glucose, élimination des radicaux libres, minéralisation osseuse, neurotransmission, qualité des cartilages et intégrité du tissu conjonctif.

Une carence en cuivre est rare chez l'homme en général mais elle peut entraîner une anémie et altérer les défenses immunitaires. A l'inverse, un excès de cuivre peut entraîner des atteintes hépatiques et rénales.

L'AS chez la femme enceinte est de 1,5 mg par jour. Il n'existe aucune recommandation concernant la supplémentation en cuivre durant la grossesse.

Il existe des interactions métaboliques entre le cuivre, le zinc et le fer qui amènent à recommander une supplémentation en cas de traitement par le fer ou le zinc. De même, la vitamine C, le fructose et l'alcool limitent l'absorption du cuivre alors que les protéines l'augmentent.

D'après les données du CIQUAL, les aliments les plus riches en cuivre sont les abats, les crustacés et mollusques ainsi que les céréales. D'après les données de l'étude INCA2, les plus gros contributeurs aux apports cupriques de la population adulte française sont les pains et produits de panification (14,1 %), les légumes (7,8 %), les abats (7,4 %), les fruits (6,1 %) et les pommes de terre (5,5 %).

### *Le sélénium*

Le sélénium est capable de se substituer au soufre dans les acides aminés soufrés pour former des analogues, les sélénoprotéines. Ces sélénoprotéines ont un rôle essentiel dans des réactions enzymatiques, notamment en protégeant les membranes des effets des radicaux libres de l'oxygène. Le sélénium a donc un gros rôle d'anti-oxydant. Il est aussi impliqué dans la régénération de la forme réduite de vitamine E et la détoxification des xénobiotiques. Une carence en sélénium est associée à une baisse de la fonction immunitaire.

L'AS chez la femme enceinte est de 70 µg par jour soit environ 1 µg par kilo de poids.

D'après les données du CIQUAL, les aliments les plus riches en sélénium sont les poissons et crustacés, la viande, les œufs et oléagineux. D'après les données de l'étude INCA2, les principaux contributeurs aux apports en sélénium de la population adulte française sont les volailles et gibier (12,3 %), les poissons (12 %), la viande (8,7 %) et le pain et produits de panification (8,3 %) et la charcuterie (6,5 %).

### *Le manganèse*

Le manganèse est l'activateur de nombreuses enzymes notamment impliquée dans le métabolisme glucidique et lipidique, la formation du cartilage et d'os et dans la cicatrisation. Il est nécessaire à la croissance fœtale.

D'après les données du CIQUAL, les aliments les plus riches en manganèse sont les oléagineux, les mollusques et crustacés ainsi que le chocolat. D'après les données de l'étude INCA2, les principaux contributeurs aux apports en manganèse de la population adulte française sont les pains et produits de panification (24,4 %), les boissons chaudes (thé et chocolat) (9,6 %), les fruits (8,5 %) et les légumes (8,3%).

L'AS chez la femme enceinte est de 2,5 mg par jour.

**Une alimentation équilibrée semble satisfaire les besoins.**

## **VII. Autres vitamines**

### **A. Vitamine A**

#### **1. Rôle**

La vitamine A possède un rôle dans la fonction visuelle, notamment dans l'obscurité, ainsi que dans l'état de la peau (par son rôle sur la sécrétion de mucus et la kératinisation). Elle intervient également dans l'immunité cellulaire en stimulant la prolifération des lymphocytes et la synthèse des immunoglobulines.

#### **2. Métabolisme et besoins pendant la grossesse**

La vitamine A est indispensable pour la différenciation cellulaire de l'embryon et du fœtus. Elle est nécessaire à la croissance des tissus maternels mais aussi à la croissance fœtale dans le dernier trimestre.

Du fait du stockage hépatique de la vitamine A, le risque de carence est faible chez la femme enceinte, en France.

Les RNP sont fixés à 700 µg/j, les apports journaliers ne doivent pas dépasser 3 000 µg/j en raison d'une tératogénicité bien documentée.

### **3. Risques d'une carence**

Une carence importante en vitamine A peut entraîner des troubles cutanés et altérer la cornée voire engendrer une cécité. Au niveau fœtal, des carences importantes peuvent provoquer des retards de croissance intra utérin.

A l'inverse, un excès de vitamine A peut être tératogène.

### **4. Recommandations**

Il n'y a pas lieu de supplémenter les femmes enceintes vivant en Europe en vitamine A. En effet, une alimentation équilibrée couvre les besoins.

En France, par mesure de prudence, il est recommandé d'éviter de manger du foie et/ou des produits à base de foie pendant la grossesse. Néanmoins, une femme enceinte en ayant consommé sans connaître sa grossesse ne doit pas s'en inquiéter.

### **5. Alimentation (80)**

L'alimentation apporte de la vitamine A sous forme de caroténoïdes (majoritairement de β-caroténoïdes) présents dans les végétaux colorés. Ou sous forme de vitamine A préformée (pro vitamine A ou rétinol) dans les laitages, le poisson, le foie et les abats.

D'après l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs de vitamine A préformée (rétinol) sont les abats (28,8 %), la charcuterie (20,4 %), le beurre (10,1 %) et le fromage (9,7 %).

## **B. Vitamine du groupe B**

Les vitamines du groupe B sont :

- Vitamine B1 ou thiamine
- Vitamine B2 ou riboflavine
- Vitamine B3 ou PP ou niacine
- Vitamine B5 ou acide pantothénique
- Vitamine B6 ou pyroxidine
- Vitamine B8 ou biotine
- Vitamine B9 ou acide folique
- Vitamine B12 ou cobalamine

La vitamine B9 a été détaillée plus haut.

### **1. Vitamine B1**

La vitamine B1 ou thiamine permet le bon fonctionnement du système nerveux central et périphérique ainsi que dans l'activité musculaire. La thiamine est un coenzyme impliqué dans le métabolisme glucidique. La consommation excessive d'alcool altère son absorption, de même que le thé et le café.

Lors de carence en thiamine, le risque de crampes et de névralgies est augmenté chez la mère.

Plusieurs études montrent un statut en thiamine en dessous des RNP (RNP = 1,2 mg/j) mais les conséquences sont encore mal précisées.

D'après les données du CIQUAL, les principales sources de thiamine sont la levure alimentaire, les produits céréaliers complets, la viande, particulièrement le porc, et les oléagineux.

D'après l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs de vitamine B1 pour les adultes français sont la charcuterie (11,4 %), les pains et produits de panification sèche tels que les biscottes (9,2 %), la viande (9 %), les légumes (7,6 %) et les céréales de petit-déjeuner (5,1 %).

## **2. Vitamine B2**

La vitamine B2 ou riboflavine intervient dans des réactions d'oxydoréduction et en particulier dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

Les RNP chez la femme enceinte sont de 1,9 mg par jour.

D'après les données du CIQUAL, la riboflavine est principalement présente dans les abats, le lait et les produits laitiers.

D'après l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs de vitamine B2, chez les adultes français, sont le café (10,4 %), le lait (8,8 %), les fromages (8,4 %) et la viande (6,8 %).

## **3. Vitamine B3**

La vitamine B3 ou niacine ou vitamine PP est le terme englobant l'acide nicotinique et le nicotinamide. Elle intervient dans les réactions d'oxydoréduction dans le métabolisme du glucose, des acides aminés et des acides gras. Ce n'est pas une vitamine au sens strict puisque le nicotinamide peut être synthétisé à partir du tryptophane.

Les sources de niacine sont donc à la fois endogènes et alimentaires. D'après les données du CIQUAL, la niacine est présente dans la viande, en particulier la volaille, les abats (en particulier le foie), les charcuteries ainsi que les poissons et produits de la mer.

Selon l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs de vitamine B3 pour les adultes français, sont les produits carnés (volaille et gibier : 14,7 %, viande : 13,5 %, charcuterie: 8,9 %) puis le pain et les produits de panification sèche (7,2 %) et enfin les poissons (6,4 %).

Les RNP chez la femme enceinte sont de 14 mg par jour.

## **4. Vitamine B5**

La vitamine B5 ou acide pantothénique est un précurseur et constituant du coenzyme A (CoA), indispensable au métabolisme des glucides, des acides gras, des acides aminés.

L'AS chez la femme enceinte est de 5 mg par jour.

D'après les données du CIQUAL, les sources principales sont le lait et les produits laitiers, les produits céréaliers complets, les légumes secs, les viandes et les légumes.

Selon l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs pour les adultes français, sont le café (10,4 %), le pain et les produits de panification sèche (7,0 %), la volaille et le gibier (6,3 %), le lait (6,0 %) puis les légumes (5,7 %).

## 5. Vitamine B6

La vitamine B6 ou pyroxydine a un rôle dans la synthèse de l'ADN et l'ARN. C'est un coenzyme notamment dans la synthèse de sérotonine. Elle préviendrait les vomissements de la grossesse

Une carence en vitamine B6 (ou pyroxydine) en péri-conceptionnel, pourrait augmenter la prévalence d'anomalies congénitales.

Les RNP chez la femme enceinte sont de 1,8 mg par jour.

D'après les données du CIQUAL, les principales sources alimentaires sont à la fois végétales (céréales sous toutes leur formes, légumes amylacés, produits dérivés du soja, fruits autres qu'agrumes) et animales (foie de boeuf, de veau, de porc et de volailles, poisson).

D'après l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs de vitamine B6 pour les adultes français, sont la viande (10,4 %), les volailles (8,1 %), les légumes (8,3 %), les fruits (8,1 %), les pommes de terre (7,7 %), la charcuterie (5,5 %), les pains et produits de panification (5,3 %) et les céréales de petit-déjeuner<sup>7</sup> (5,2 %).

## 6. Vitamine B8

La vitamine B8 ou biotine peut être apporté par l'alimentation mais elle peut également être synthétisée par la flore bactérienne. C'est le coenzyme de certaines carboxylases intervenant dans le métabolisme des glucides, lipides et protéines.

Les besoins chez la femme enceinte ne sont pas ou peu augmentés ; Les carences sont rarissimes. Les RNP chez la femme enceinte sont de 40 µg par jour.

On retrouve la biotine dans la levure sèche, le jaune d'œuf, les lentilles,...

## 7. Vitamine B12

La vitamine B12 ou cobalamine a un rôle dans le métabolisme de l'acide folique, notamment pour le métabolisme de l'homocystéine en tant que cofacteur de la réaction, une carence entraînant une augmentation de l'homocystéinémie.

L'AS chez la femme enceinte est de 4,5 µg par jour.

La vitamine B12 est exclusivement présente dans les aliments d'origine animale, liée à des protéines. Notamment dans la viande, les poissons, le fromage. Une carence en vitamine B12 est fréquemment retrouvée lors de régimes végétaliens. Une supplémentation doit alors être envisagée dans ces situations.

D'après l'enquête INCA3, les principaux aliments contributeurs de vitamine B12 pour les adultes français, sont la viande (16 %), les poissons (14 %), les produits laitiers (16 %), les abats (8,1%), les crustacés et mollusques (8,4 %) et la charcuterie (5,7%).

## **C. Vitamine C**

### **1. Rôle**

La vitamine C améliore le statut antioxydant, l'absorption du fer. Elle participe à la synthèse de noradrénaline permettant la concentration, l'éveil.

### **2. Métabolisme et besoins pendant la grossesse**

Durant la grossesse, les taux plasmatiques de vitamine C diminuent, sûrement dû à l'hémodilution. La vitamine C va permettre de lutter contre le stress oxydant qui augmente durant la grossesse.

Les RNP chez la femme enceinte sont de 105 mg par jour.

### **3. Risques d'une carence**

La carence en vitamine C peut entraîner une anémie chez l'enfant, qui reste cependant rare.

### **4. Recommandations**

Il n'existe pas de recommandations concernant la supplémentation en vitamine C durant la grossesse.

## **5. Alimentation**

D'après les données du CIQUAL, les principales sources alimentaires sont les fruits (tels que le cassis et les agrumes) et les légumes (en particulier le persil et le poivron rouge). Selon l'enquête INCA3, les principaux aliments contributeurs de vitamine C pour les adultes français sont les fruits (31 %) et les légumes (18 %), les jus de fruits et de légumes (18%) et les soupes et bouillons (5,3%).

## **D. Vitamine E**

### **1. Rôle**

La vitamine E ou tocophérol est un puissant antioxydant, elle est capable de « piéger » et d'empêcher la propagation des radicaux libres. Elle est aussi impliquée dans la synthèse de l'hème et diminue l'agrégation plaquettaire.

Elle nécessite l'activité de la vitamine C pour être régénérée et récupérer son pouvoir antioxydant.

### **2. Métabolisme et besoins pendant la grossesse**

Les besoins ne s'élèvent pas spécialement au cours de la grossesse. L'AS chez la femme enceinte est de 9,9 mg par jour. Ils sont les mêmes que pour la femme adulte.

### **3. Risques d'une carence**

Quelques études indiquent que le périmètre crânien et le poids de naissance seraient corrélés aux apports en tocophérol maternels.(80)

### **4. Recommandations**

Les revues systématiques ne mettent pas en évidence de bénéfices d'une supplémentation en vitamine E.

### **5. Alimentation**

D'après les données de la table CIQUAL, les principales sources alimentaires sont les huiles végétales et les fruits à coque. Selon l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs de vitamine E pour les adultes français sont les huiles (26 %), la margarine (8,2 %), les légumes (6,8 %) et les fruits (5,8 %).

## **E. Vitamine K (84,85)**

### **1. Rôle**

La vitamine K joue un rôle dans la coagulation sanguine. En effet, sa fonction principale est d'être un co-substrat de la  $\gamma$ -carboxylation des protéines vitamine K dépendante permettant la synthèse de protéines et des facteurs de la coagulation. Cette  $\gamma$ -carboxylation a aussi lieu dans le tissu osseux.

### **2. Métabolisme et besoins pendant la grossesse**

Chez la mère, la vitamine K est synthétisée de façon endogène par l'intestin en raison de la fermentation bactérienne. Néanmoins, certains anticonvulsivants comme la carbamazépine modifient l'absorption et/ou l'efficacité de la vitamine K.

Les RNP chez la femme enceinte sont de 70  $\mu\text{g}$  par jour.

Chez le fœtus, le tube digestif est stérile, la synthèse ne s'y effectue pas. De plus, la vitamine K traverse très peu le placenta, c'est pour cette raison qu'il existe fréquemment des carences en vitamine K chez le nouveau-né à la naissance.

### **3. Risques d'une carence**

Une carence en vitamine K va entraîner des troubles de la coagulation chez la mère. Un syndrome hémorragique peut survenir à la naissance mais celui-ci est difficilement évitable par une supplémentation durant la grossesse, la vitamine K passant très peu le placenta. Une injection de vitamine K1 ROCHE® en intramusculaire est effectuée à la naissance systématiquement pour éviter un syndrome hémorragique.

### **4. Recommandations**

Il est recommandé de supplémenter en vitamine K, les femmes enceintes traitées par anticonvulsivant à raison de 20 mg par jour en fin de grossesse.

### **5. Alimentation**

Les sources principales de vitamine K sont les légumes verts.

## VIII. Adéquation des apports en fonction des besoins (12)

Il semblait intéressant d'évaluer les apports des vitamines et minéraux détaillés ci-dessus des femmes et femmes enceintes. Afin de les comparer aux besoins nutritionnels (RNP et AS).

Il existe 2 études permettant d'avoir une estimation de cette adéquation : l'INCA 3 et l'ELFE ;

La troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA 3) en 2014-2015 permet de comparer les apports moyens observés chez les femmes de 18 à 44 ans (hors compléments alimentaires) aux références nutritionnelles. Elles sont résumées dans ce tableau :

	Références nutritionnelles	Anses, 2017 Données observées Inca 3 alimentation femmes 18-44 ans (hors complément alimentaire) : moyenne +/- écart-type
	Identiques à celle de la femme adulte	
Ca mg/j	18-24 ans : 1000 (RNP) ≥ 25 ans : 950 (RNP)	858 +/- 343
P mg/j	550 (AS)	1089 +/- 342
Mg mg/j	360 (AS)	297 +/- 103
Mn mg/j	2,5 (AS)	2,8 +/- 1,2
vitamine B1 mg/j	1,2 (AS)	1,1 +/- 0,4
vitamine B3 mg/j	14 (RNP)	17 +/- 7
vitamine D µg/j	15 (RNP)	3 +/- 2
vitamine E mg/j	9,9 (AS)	9,1 +/- 4,2
	Spécifiques à la femme enceinte	
Fe mg/j	16 (RNP)	9 +/- 3
Cu (mg/j)	1,5 (AS)	1,4 +/- 0,6
I (µg/j)	200 (AS)	128,9 +/- 49,9
Se (µg/j)	70 (AS)	109,0 +/- 42,5
Zn (mg/j)	10,9 (RNP)	8,1 +/- 3,1
vitamine A (µg/j)*	700 (RNP)	547,4 +/- 704,8
vitamine B2 (mg/j)	1,9 (RNP)	1,6 +/- 0,6
vitamine B5 (mg/j)	5 (AS)	5,0 +/- 1,5
vitamine B6 (mg/j)	1,8 (RNP)	1,5 +/- 0,5
vitamine B9 (µg équivalent folate alimentaire /j)	600 (AS)	267,3 +/- 93,7
vitamine B12 (µg/j)	4,5 (AS)	4,4 +/- 3,1
vitamine C (mg/j)	105 (RNP)	77,8 +/- 46,9

\* ER : équivalent rétinol 1 µg ER = 1 µg rétinol = 12 µg de bêta-carotène

**Figure 21** : Apports moyens observés dans l'étude INCA 3 pour les vitamines et minéraux mis en regard des références nutritionnelles en vigueur (12)

Dans l'étude ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance), c'est les apports alimentaires observés des femmes enceintes qui ont été évalués (14 257 femmes lors du séjour en maternité) à partir d'un questionnaire.

Il existe une prévalence d'insuffisance d'apport (inférieurs à l'AS) pour certains nutriments. Cela concerne :

- Moins de 25 % des femmes enceintes pour le calcium, le phosphore et la vitamine B3.
- Entre 25 et 50 % pour la vitamine B5, B12, C, E et le magnésium.
- Entre 50 et 75 % pour l'acide linoléique, le DHA, la vitamine A, B1, B2 et B6
- Plus 75 % pour l'ALA, l'EPA, les fibres, la vitamine B9, D et l'iode.

Concernant le fer, seules 55% des femmes avaient un apport supérieur ou égal aux références nutritionnelles.

Ces résultats montrent un apport insuffisant pour les vitamines et minéraux dont les besoins sont élevés durant la grossesse (vitamine B9, vitamine D et iode) pour une part importante des femmes enceintes.

# Partie 3 : Les compléments alimentaires

## grossesse à l'officine

### I. Les compléments alimentaires

Le concept de complément alimentaire a été défini assez récemment par la Directive Européenne 2002/46/CE dans le décret n°2006-352 du 20 mars 2006. Cette directive décrit plusieurs notions que nous allons voir par la suite.

#### A. Définitions

##### 1. Complément alimentaire

On entend par compléments alimentaires (86):

- ✓ « des denrées alimentaires
- ✓ dont le but est de compléter le régime alimentaire normal
- ✓ qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances
- ✓ ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés,
- ✓ commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité »

Le texte distingue les « nutriments » et les « autres substances à effet nutritionnel ou physiologique » :

## **2. Nutriments**

On entend par nutriments des vitamines (vitamine A, B, C, D, E, K ...) et minéraux (magnésium, calcium, fer, iode...).

L'arrêté du 9 mai 2006 définit les minéraux et vitamines utilisables (annexe I), les formes vitaminiques et les sels utilisables (annexe II) ainsi que les doses journalières maximales pouvant entrer dans la composition des CA (annexe III). Au-delà de ce seuil, le produit serait considéré comme un médicament et non plus comme un complément alimentaire.

## **3. Autres ingrédients**

« Peuvent être utilisés pour la fabrication des CA les additifs, arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine dans les conditions prévues par les décrets du 18 septembre 1989, du 11 avril 1991 et du 31 juillet 2001 »

L'arrêté définit aussi les différentes plantes, champignons pouvant être utilisés mais nous ne détaillerons pas cette partie car les compléments alimentaires pour la grossesse n'en contiennent pas.

## **B. Etiquetage et publicité**

Doivent être apposés sur l'étiquette des compléments alimentaires :

- La dénomination de vente : le terme « complément alimentaire » doit figurer sur l'emballage
- La liste des ingrédients : ils sont classés par ordre décroissant en quantité, l'ingrédient le plus abondant figurant en premier. Sont également indiqués les pourcentages des AJR pour une dose quotidienne.
- Les additifs
- La présence de substances pouvant provoquer des allergies doit être mentionnée
- La date limite de consommation
- Les conditions de conservation
- Les coordonnées du responsable
- L'indication du lot
- Le mode d'emploi et/ou les conseils d'utilisation

- Un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée
- Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié. La mention « à consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée » est fréquemment utilisée.

*Dénomination de vente informant de l'identité du produit*

*Caractéristiques nutritionnelles ou fonctionnelles du produit*

*Étiquetage nutritionnel*

*Précautions d'emploi et de conservation*

*Liste complète des ingrédients par ordre quantitatif décroissant*

*Seules les plantes traditionnelles alimentaires ou les plantes ayant fait l'objet d'évaluation de leur sécurité sont autorisées*

*Additif : seuls les additifs autorisés sont utilisables*

*Gélatine : conforme à la législation alimentaire concernant la maladie de la «vache folle»*

**Compléments alimentaires**  
Ortie + zinc + biotine + vitamines A et E  
**Information nutritionnelle**  
pour une dose journalière de 2 gélules

	en unité	en % d'apport journalier
vitamine A :	800 µg (ER)	100 %
vitamine E :	10 mg (ato)	100 %
Biotine :	150 µg	100 %
zinc :	7,5 mg	50 %

**Conseil d'utilisation :**

- 2 gélules par jour pendant 15 jours
- La consommation de ce complément doit s'inscrire dans le cadre d'une alimentation aussi variée que possible

**Précautions à prendre :**

- À garder hors de la portée des enfants
- Ne pas dépasser la dose recommandée
- À stocker dans un endroit à l'abri des sources de chaleur
- Une consommation excessive peut avoir un effet laxatif

**Ingrédients :**  
Levure de bière, huile de germe de blé, **gélatine**, agent de charge : sorbitol, minéral : gluconate de zinc, vitamine E, **ortie (8 %)**, vitamine A, **anti-agglomérant**, stéarate de magnésium, vitamine : biotine.

Figure 22 : Étiquetage des compléments alimentaires (87)

### C. Distinction avec le médicament

	<b>Médicament</b>	<b>Complément alimentaire</b>
<b>Objectifs</b>	Soigner ou prévenir une maladie	Entretenir le bien être
<b>Cibles</b>	Personnes malades ou susceptibles de l'être	Personnes en bonne santé
<b>Délivrance</b>	Prescription médicale	Vente libre
<b>Propriétés</b>	Curatives ou préventives	Nutritionnelles ou physiologiques
<b>Conditions de mise sur le marché</b>	<p>Autorisation de mise sur le marché (délai moyen de l'obtention de l'AMM en France : 300 jours selon l'ANSM)</p> <p><i>Seule l'AMM obtenue par une procédure centralisée est automatiquement valable dans tous les états membres de l'UE</i></p>	<p>Déclarations à la DGCCRF :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Première mise sur le marché en France : transmission de l'étiquetage</li> <li>- Lorsque le CA est déjà commercialisé dans un autre état membre : le silence de la DGCCRF dans un délai de deux mois à compter de la réception du dossier vaut autorisation de mise sur le marché.</li> </ul>
<b>Autorité compétente</b>	<p><b>EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procédure centralisée : obligatoire pour certains types de médicaments : produits issus des biotechnologies, médicaments de thérapie innovante, médicaments orphelins, nouvelles substances (cancer, maladies</li> </ul>	<p><b>DGCCRF</b> : gestion de mise sur le marché</p> <p><b>ANSES</b> : rend des avis sur l'innocuité des substances entrant dans la composition des compléments alimentaires + gestion de la nutrivigilance</p>

	<p>neurodégénératives, sida, diabète), optionnelle pour les autres nouvelles substances et les médicaments immunologiques vétérinaires visant des maladies animales soumises à des mesures communautaires de prophylaxie.</p> <p><b>ANSM</b> (médicaments à usage humain) ou <b>ANMV</b> (médicaments vétérinaires) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procédure décentralisée</li> <li>• Procédure par reconnaissance mutuelle <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procédure nationale</li> </ul> </li> <li>• Evaluation par agence d'un état membre de référence choisi par le demandeur</li> <li>• Evaluation par l'ANSM ou l'ANMV</li> </ul>	
--	---	--

**Figure 23** : Tableau comparatif entre le médicament et le complément alimentaire  
(88)

## D. Allégations de santé(89)

Le terme d'allégation est défini par « tout message ou représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris la représentation sous forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ». (90)

Les allégations font l'objet d'un texte communautaire spécifique : le règlement n°1924/2006 adopté le 20 décembre 2006 et mis en application le 1<sup>er</sup> juillet 2007.

Les allégations nutritionnelles autorisées sont annexées au règlement. L'EFSA est chargée d'évaluer les allégations avant la mise sur le marché puis la Commission Européenne est chargée d'établir le registre des allégations autorisées.

Du point de vue réglementaire, il existe 2 types d'allégation :

- Allégation nutritionnelle
- Allégation de santé

### 1. Les allégations nutritionnelles

Une allégation est dite **nutritionnelle** lorsqu'elle fait référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment. (89)

« Une allégation nutritionnelle affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de par l'énergie (valeur calorique) qu'elle fournit, à un degré moindre ou plus élevé ou ne fournit pas et/ou les nutriments ou autres substances qu'elle contient, en proportion moindre ou plus élevée ou ne contient pas. » (90)

*Exemple : pauvre en sodium, pauvre en sel (signifiant que le produit ne contient pas plus de 0,12g de sodium ou l'équivalent en sel par 100g)*

Ces allégations nutritionnelles doivent être conformes à la liste positive figurant en annexe I du règlement de décembre 2006, complété en 2010 par 5 nouvelles allégations nutritionnelles concernant les acides gras. » (91)

Ces allégations concernent les produits diététiques.

## 2. Allégation de santé

Une **allégation** est dite **de santé** lorsqu'elle affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, ou l'un de ses composants et d'autre part, la santé. Elle peut par exemple revendiquer diminuer un facteur de risque mais ne peut pas comporter la mention « prévient » ou « guérit » une pathologie

Elles doivent être accompagnées d'une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

## E. Le dioxyde de titane

(92)

Récemment, une polémique sur le dioxyde de titane est apparue ; En effet, le dioxyde de titane serait cancérigène et de nombreux médicaments et compléments alimentaires en contiendraient.

Lors de mon stage hospitalo-universitaire à la maternité Jeanne de Flandres située à Lille, j'ai été confronté aux craintes des mamans et futures mamans concernant la présence de dioxyde de titane dans les compléments alimentaires grossesse. C'est pourquoi j'ai souhaité y consacrer une partie dans mon travail de thèse.

Le dioxyde de titane (ou E171) est un additif alimentaire utilisé sous sa forme ultrafine comme colorant blanc. Il est utilisé dans les sauces, confiseries, pâtisseries, plats cuisinés. Il est également beaucoup utilisé dans la fabrication des médicaments, notamment des comprimés, pour ses propriétés blanchissantes.

L'utilisation du E171 dans l'alimentation est encadrée par le règlement n°1333/2008 basé sur l'évaluation des risques réalisée par l'EFSA.

Depuis 2006, le dioxyde de titane est classé dans le groupe des substances 2B « cancérigènes possibles chez l'Homme » par voie pulmonaire par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).

En 2016, l'EFSA a publié un avis concernant la réévaluation du dioxyde de titane sur la base d'une revue détaillée des données de la littérature relatives aux particules de dioxydes de titane. Le groupe d'experts de l'EFSA a conclu que le l'E171 est très faiblement absorbé après administration par voie orale, une faible quantité de dioxyde de titane passe au niveau du tissu lymphoïde intestinal. La conclusion est que l'exposition actuelle des consommateurs au E171 dans les aliments n'est pas de nature à entraîner un risque sanitaire.

Néanmoins le potentiel cancérogène n'a pas pu être totalement écarté. L'ANSES a publié un avis relatif à l'exposition alimentaire aux particules de dioxyde de titane en 2017 notamment basé sur une étude (Bettini et al. 2017) menée chez le rat exposé par voie orale à du E171.

Cette étude montre de potentiels effets promoteurs de la cancérogenèse du E171 notamment au niveau du colon. L'ANSES souligne, cependant, la nécessité de conduire des études pour la parfaite caractérisation du danger associé au E171.(93)

En 2019, l'ANSES publie un avis relatif aux risques liés à l'INGESTION du E171, elle conclut que les revues de littératures réalisée par le GECU (Groupe d'Expertise Collective en Urgence) ont mis en lumière de nouveaux signaux tels qu'une modification de la régulation des histones ou des anomalies du développement chez les invertébrés ainsi que des effets génotoxiques in vitro via le stress oxydant. Ces nouvelles études ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer le potentiel effet promoteur de la cancérogenèse du E171.

Le GECU recommande de confirmer les effets observés en utilisant plusieurs biomarqueurs et/ou portant sur des durées d'exposition plus longues afin d'évaluer l'induction tumorale sur des groupes incluant un plus grand nombre d'animaux.

« Dans l'attente d'une meilleure caractérisation du danger et des risques du E171, l'ANSES recommande de limiter l'exposition des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement notamment en favorisant des produits sûrs et équivalents en termes de fonction et d'efficacité, dépourvus de nanomatériaux. » (94)



## II. Les compléments alimentaires « grossesse » disponibles à l'officine

Nombreux sont les compléments alimentaires destinés à la femme enceinte à l'officine. Ce large choix de références peut être déroutant pour ces futures mamans voulant mener leur grossesse dans les meilleures conditions.

Ne pouvant détailler de façon exhaustive tous les compléments alimentaires existant pour la grossesse, j'ai pris le parti de parler de :



- **Gestarelle G3 grossesse** du laboratoire Iprad® : 1 capsule par jour(95)



- **Gynéfam Plus XL et Gynéfam Supra XL** du laboratoire Effik® : 1 capsule par jour

(96,97)





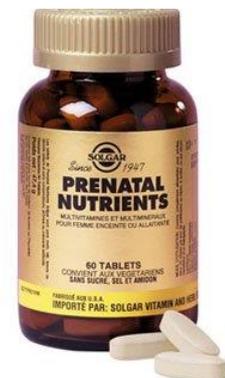
- **Oligobs grossesse** du laboratoire CCD® : 1 capsule et 1 comprimé par jour (98)

- **Conceptio grossesse** du laboratoire Granions® : 1 capsule et 1 gélule par jour (99)



- **Feminabiane conception** du laboratoire Pileje® : 1 capsule et 1 comprimé par jour (100)

- **Prénatal nutriments** du laboratoire Solgar® : 2 comprimés par jour (101)





- **Femibion métafolin DHA** du laboratoire Merck® : 1 comprimé et 1 capsule par jour

(102)

- **Ergynatal maternité** du laboratoire Nutergia® : 2 gélules par jour

(103)



- **Suvéal grossesse et Suvéal grossesse fer** du laboratoire Desmore® : 1 capsule par jour

(104)

- **Sérénité grossesse** du laboratoire Synergia® : 1 capsule par jour

(105)





(106)

- Maternov supplémentation du laboratoire Maternov® : 1 gélule par jour

- Léro natalience du laboratoire Lero® : 1 capsule par jour

(107)



Un tableau comparatif de ces compléments alimentaire a été dressé afin de lister leur composition respective. Maternov n'y figure pas car il contient uniquement :

- Acide folique : 400  $\mu\text{g}$
  - Vitamine D : 10  $\mu\text{g}$
  - Fer : 14 mg
  - Iode : 100  $\mu\text{g}$
- Gélules d'origine végétale

	Gestarelle	Gynefam XL	Gynefam SUPRA	Oligobs (1cp+1c aps)	Conceptio (1gel + 1caps)	Feminabiane (1cp+1caps)	Solgar (pour 2cp)	Femibion Métafolin DHA (pour 1 cp + 1 caps)	Ergynatal (pour 2 gel)	Suvéal grossesse	Suveal grossesse fer	Sérénité grossesse	Lero natalience
Vitamine B9 (en µg)	400	400	400	400	400	400	400	800 (400 acide folique + 416 Lméthylfolate)	400	400	400	400	400
Vitamine D (en µg)	10	10	20	5	10	10	5 (vitD <sub>2</sub> )	10	5	5	5	5	5
Fer (en mg)	14	14*	14	14*	10**		14*	28	7	/	14*	/	14
Iode (en µg)	150	150	200	150	150	150	75	150	75	150	150	120	150
Huile de poisson (en mg)	278			500		625				360	235	500	408
DHA	111	146	200	225		250			/	144	101	200	200
EPA	15	54		50		56				25	26	45	
Omega 3	159	200	400	300	250	356		200					
Vitamine B1 (en mg)	1,1	1,1	1,1	1,8	1,8	1,1	0,85	1,5	1,1	/	1,1	1,4	1,4
Vitamine B2 (en mg)	1,4	1,4	1,4	1,6	1,6	1,4	1	1,6	1,4	/	1,4	1,6	1,6
Vitamine B3 (en mg)	/	16	16	/	16	16	10	20	16	16	16	18	
Vitamine B5 (en mg)	6	6	6	/	5	/	5	10	6	6	6	6	
Vitamine B6 (en mg)	1,4	1,4	1,4	2	2	1,4	1,25	2,2	1,4	1,4	1,4	2	2

Vitamine B8 (en µg)	50	50	50	100	50	/	150	100	/	/	/	150	150
Vitamine B12 (en µg)	0,4	2,5	2,5	3	2,6	3	4	2,7	2,5	/	2,5	1	1
Vitamine C (en mg)	80	/	/	/	/	/	50	180	40	80	80	120	
Vitamine E (en mg)	12	12	12	/	/	12	10	12	6	12	12	15	10
Zinc (en mg)		3,75	3,75	15	14	7	7,5	15	6	10	10	15	10
Cuivre (en mg)	1	1	1	0,5	/	/	1	1	/	/	/	/	
Magnésium (en mg)	56,3	60	60	60	57	112,5	225	70	112	/	/	100	
Sélénium (en µg)	/	50	55	25	/	/	12,5	/	11	50	50	30	35
Manganèse (en mg)	/	2	2	/	/	0,25	0,5	1	/	/	/	/	
Calcium (en mg)	/	/	/	/	/	120	650	/	/	/	/	100	
Chrome (µg)	/	/	/	/	/	/	12,5	/	10	40	40	/	
Beta carotène (mg)	/	/	/	/	/	/	1,8	3	/	/	/	3	
Présence de dioxyde de titane (E171)	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Gélatine	Bovine (halal/casher)	Bovine	Bovine	Poisson	Poisson	Poisson	/	Poisson	Poisson	Poisson sauvage	Poisson sauvage	Marine	Poisson

**Figure 24 :** Tableau comparatif de la composition des compléments alimentaires spécial grossesse

### **III. Discussion**

Pour pouvoir discuter de la composition de ces différents CA, il faut prendre en compte tout d'abord l'alimentation de base chez une femme adulte française. Nous l'avons vu précédemment, grâce à l'étude INCA3. Nous nous baserons sur les RNP ainsi que les recommandations données par les sociétés savantes françaises, que nous comparerons aux doses utilisées dans les compléments alimentaires listés ci-dessus.

Comme nous l'avons vu tout au long de cette thèse, les nutriments essentiels chez la femme enceinte sont l'acide folique, la vitamine D, le fer et l'iode.

- **Acide folique**

L'apport satisfaisant en acide folique chez la femme enceinte est de 600 µg par jour.

Une supplémentation de 400 µg par jour est recommandée par les instances de santé en plus de l'apport alimentaire, notamment en période pré-conceptionnelle et en début de grossesse. En effet, nous l'avons vu dans l'étude INCA3, les apports moyens chez les femmes adultes de 18 à 44 ans est de 277 µg, apport qui est largement en dessous des recommandations.

La totalité des CA présentés contiennent 400 µg d'acide folique hormis le Féribion® qui contient 400 µg d'acide folique et 400 µg de métafolin® ; le laboratoire Merck a développé le métafolin® c'est un acide folique de « nouvelle génération » très proche des folates naturels, facilement assimilable, n'ayant pas besoin d'être convertie en acide folique dans l'organisme car déjà active.

- **Vitamine D**

Les références nutritionnelles de la vitamine D chez la femme enceinte sont de 15 µg par jour.

Une supplémentation unique d'une ampoule de 100 000 UI est recommandée au 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> mois de grossesse par le CNGOF.

Dans l'étude INCA3, les apports alimentaires moyens sont de 3 µg, ce qui est très peu en regard des références.

L'IOM (Institute Of Medicine) a établi la limite supérieure de sécurité à 100 µg par jour (4 000 UI) pour la femme enceinte.

En considérant une administration théorique de 10 µg/jour par les compléments alimentaires en plus de l'apport alimentaire, il n'y a aucun risque de dépassement de la LSS selon l'ANSES.

En France, l'insuffisance en vitamine D est omniprésente notamment en hiver où l'exposition aux UV est nulle. Une supplémentation en vitamine D n'occasionnerait aucun risque de surdosage et est dans tous les cas bénéfique.

Les CA contiennent globalement 5 ou 10 µg de vitamine D. Dans le cadre d'une grossesse se déroulant en hiver, 10 µg semblerait le plus adéquat. En été, 5 µg devraient suffire en sachant qu'il y aura, en théorie, une exposition plus fréquente au soleil.

L'administration d'une ampoule de 100 000 UI n'occasionnerait sûrement pas de surdosage mais la prise de complément alimentaire contenant de la vitamine D tout au long de la grossesse doit être prise en compte. L'administration au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse pourrait ne pas être indispensable dans ce cas.

Les prénatal nutriments de chez Solgar® ont la particularité de contenir de la vitamine D<sub>2</sub>, comme vu précédemment, lors d'une prise journalière la vitamine D<sub>2</sub> et/ou D<sub>3</sub> ont une biodisponibilité équivalente.

Seul Gynéfam Supra® contient 20 µg, dose recommandée par l'Académie Nationale de Médecine mais qui paraît élevée si elle est ajoutée à une ampoule de 100 000 UI au 6<sup>ème</sup> mois.

- **Fer**

Les références nutritionnelles du fer chez la femme enceinte sont 16 mg par jour.

Différentes formes de fer sont utilisées dans les compléments alimentaires. Le bisglycinate ferreux est réputé mieux toléré au niveau digestif. Le fer utilisé dans le Conception® est un fer breveté lipofer® sous forme micro encapsulée.

La limite de sécurité pour le fer est de 28 mg selon l'AFSSA (2001).

Lors d'une supplémentation prescrite par un professionnel de santé, il n'est pas recommandé de continuer le complément alimentaire en raison d'une quantité trop importante de fer pouvant entraîner des effets indésirables digestifs plus gênants. Il vaut alors mieux privilégier un complément alimentaire sans fer comme Feminabiane®, Suvéal® grossesse et Sérénité® grossesse qui n'en contiennent pas.

- **Iode**

Les références nutritionnelles de l'iode chez la femme enceinte sont de 200 µg par jour.

Selon les régions, la carence en iode en France est légère à modérée.

D'après l'étude INCA2 l'apport usuel en iode issus des aliments seuls chez les femmes en âge de procréer en France est en moyenne de 113,7 µg par jour. (12)

Une supplémentation de 100 à 150 µg d'iode par jour semble nécessaire, en fonction de l'utilisation d'un sel iodé et de la consommation de produits laitiers (biologiques ou non).

La plupart des CA contiennent 150 µg, Gynefam® SUPRA en contient 200 µg. Ergynatal®, Sérénité® grossesse et Prénatal nutriments® n'en contiennent que 75 µg. L'EFSA a établi une valeur limite supérieure de sécurité (LSS) pour l'iode de 600 µg par jour pour l'adulte. En considérant un apport théorique de 150 µg (contenu dans les CA) en plus des apports alimentaires journaliers, la prévalence de dépassement de la LSS est quasi nulle.

- Oméga 3

Il est intéressant de compléter en oméga 3 à raison de 200 µg par jour selon le CNGOF. La plupart des CA présentés en contiennent sauf les Prénatals nutriments et Ergynatal.

- Autres

Au vu des apports alimentaires satisfaisants en calcium, il n'est pas nécessaire de se compléter.

Concernant le magnésium, un apport de 50-60 mg semble satisfaisant selon la consommation d'eau fortement minéralisées ou non.

Pour le zinc, les apports alimentaires sont de 8,1 mg pour une RNP à 10,9 mg, il peut être intéressant d'avoir une légère supplémentation comme dans Gynéfam® (3,75 mg). Cette supplémentation peut être plus élevée chez les personnes ayant une alimentation riche en phytates qui diminuent l'absorption du zinc (et du fer). La présence concomitante de fer et de zinc dans le complément alimentaire peut diminuer l'absorption du zinc. L'intérêt de sa présence est donc limité.

Concernant la vitamine C, les apports alimentaires pour la population sont satisfaisants. Hormis une fatigue passagère, la supplémentation en vitamine C n'est pas nécessaire et peut rester ponctuelle.

La supplémentation en vitamine B12 est importante chez les femmes enceintes suivant un régime végétarien. Dans ces cas précis, il faut nécessairement supplémenter en vitamine B12 mais en quantité plus importante que dans les CA.

Pour les autres, les apports alimentaires estimés dans l'étude INCA3 montrent des apports satisfaisants ne nécessitant pas de supplémentation particulière.

- **Dioxyde de titane**

Le dioxyde de titane est utilisé pour ses propriétés blanchissantes et donc majoritairement dans la forme galénique comprimé.

Nous pouvons voir que seul Oligobs® grossesse, Prénatal nutrients® et Femibion® métafolin DHA sont des comprimés. Ces 3 produits contiennent du dioxyde de titane dans leur comprimé.

Pour plus de sécurité, il convient de privilégier les CA sans dioxyde de titane ;

- **Gélatine**

Toutes les gélatines utilisées sont des gélatines d'origine bovine ou marine et conviennent donc aux personnes dont les convictions religieuses excluent le porc.

Pour les végétariens, Maternov® est composé d'une gélatine végétale.

Pour résumer, les compléments alimentaires avec du dioxyde de titane sont à exclure pour plus de sécurité. Maternov® permet une supplémentation uniquement en nutriments spécifiques de la femme enceinte et convient aux personnes suivant un régime végétarien.

Prénatal nutrients® de chez Solgar possède une formule assez atypique contenant des protéines de soja et des dérivés rétinoïques qui ne sont pas conseillés chez la femme enceinte.

Feminabiane® a l'avantage de ne pas contenir de fer pour les femmes étant déjà supplémentées mais possède les nutriments essentiels ;

Gestarelle® possède de la vitamine C mais ne contient pas de zinc par rapport à Gynéfam®.

Pour conclure, il n'y a pas de complément alimentaire « parfait » mais il dépend des besoins de la personne, de ses habitudes de vie (alimentation, régime spécifique, exposition au soleil) et des suppléments déjà mises en place.

Demander conseil à un professionnel de santé.

#### **IV. Risques des compléments alimentaires**

Des signalements d'hypercalcémie néonatale et d'hypothyroïdie congénitale impliquant des compléments alimentaires « grossesse » ont été rapportés dans le cadre de la nutrivigilance de l'ANSES. (40)

- Cas d'hypercalcémie néonatale

5 cas d'hypercalcémies néonatales documentés ont été recensés. L'analyse des déclarations montre que les doses de vitamine D présentes dans les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes ne sont pas susceptibles, à elles seules, d'entraîner une hypercalcémie chez la femme enceinte ou le fœtus sain. Pour 2 cas peu documentés, la patiente avait pris une ampoule de vitamine D (100 000 UI) au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse ce qui constitue une étiologie autre que le CA. Pour les 3 autres cas, une administration à la naissance de vitamine D a été faite à l'enfant à la découverte de l'hypercalcémie.

Deux étiologies semblent possibles : un syndrome d'hypersensibilité à la vitamine D ou une tumeur maligne. Dans tous les cas, l'arrêt de la vitamine D et un traitement adapté ont permis la normalisation progressive de la calcémie.

La consommation du complément alimentaire a pu révéler une hypersensibilité à la vitamine D. Néanmoins, il n'était pas la seule source de vitamine D, sauf dans un cas. Il ne peut donc pas être la seule étiologie de ces hypercalcémies.

- Cas d'hypothyroïdie néonatale

2 cas d'hypothyroïdie néonatale ont été signalés à la nutrivigilance : dans le premier cas, la dame prenait 2 comprimés par jour de CA donc a doublé la dose (300 µg). De plus, l'accouchement par césarienne a nécessité une désinfection par un antiseptique iodé. Le complément alimentaire n'était ainsi pas utilisé dans les bonnes conditions et il n'était pas la seule source d'iode.

Dans le 2<sup>e</sup> cas, une prise de CA contenant 150 µg d'iode a été faite pendant toute la grossesse, néanmoins le cas était atypique puisqu'à la naissance les doses de L-thyroxine ont dû être diminuée au lieu d'être augmentée, ce qui oriente vers une éventuelle saturation en iode qui n'a pas été recherchée chez la mère ni l'enfant. Les données disponibles ne permettent pas de faire la différence entre une hypothyroïdie primaire et une hypothyroïdie liée à une surcharge en iode. Dans les 2 cas, les données n'incriminent pas formellement le complément alimentaire puisqu'il n'était pas la seule source d'iode.

- Apport élevé en fer

Un apport supplémentaire élevé de fer chez la femme enceinte en dehors d'une anémie par carence martiale présente un risque d'effet oxydant et d'hypotrophie fœtale en cas d'hémoglobine supérieure à 14 g/dL ;

### **Conclusion :**

« Les nutriments présents dans les compléments alimentaires grossesse pris isolément peuvent être adaptés à certaines situations spécifiques. Mais le mélange de ces nutriments n'est pas adapté aux besoins nutritionnels de la totalité des femmes enceintes sans distinction. C'est pourquoi il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas utiliser de compléments alimentaires sans l'avis d'un professionnel de santé et/ou de signaler la prise de tout produit qu'il soit délivré sur prescription ou pris en automédication. »

L'ANSES recommande « de ne pas multiplier les sources de vitamines et minéraux en l'absence de besoins biologiquement établis et sans suivi biologique régulier pouvant parfois conduire à des dépassements des limites de sécurité. »

## V. Conseils à l'officine :

### Conseils généraux sur les compléments alimentaires :

- ⇒ Un régime équilibré, varié en aliment sources de nutriments permet globalement de couvrir les besoins nutritionnels augmentés durant la grossesse.
- Il n'est cependant pas toujours évident de suivre un régime parfaitement équilibré, c'est la raison pour laquelle certaines femmes souhaitent être aidée par des compléments alimentaires.
- ⇒ Il faut néanmoins toujours demander conseil à un professionnel de santé et éviter l'automédication.
- ⇒ Informer de la prise d'une supplémentation aux professionnels de santé qui les suivent (gynécologue, sagefemme, médecin traitant).
- ⇒ Ne pas cumuler les sources de vitamines

### Conseils sur les nutriments :

- ⇒ **Acide folique** : augmenter sa consommation de produits riches en folates :

TENEUR EN FOLATES DE QUELQUES ALIMENTS *	
<p><b>Très forte</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levure en paillettes (en mettre une cuillère dans la salade, par exemple).</li> </ul>
<p><b>Forte</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Épinards, cresson, chicorée, pissenlit, mâche, melon.</li> <li>• Noix, châtaignes, pois chiches...</li> </ul>
<p><b>Moyenne</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres légumes à feuilles (laitue et autres salades vertes, endives, choux, poireaux, artichauts), haricots verts, petits pois, radis, asperges, betteraves, courgettes, avocats, lentilles.</li> <li>• Carottes, tomates, oignons, potiron, maïs, poivrons, agrumes, bananes, kiwis, fruits rouges, dattes, figues.</li> <li>• Œufs, fromages, pain.</li> </ul>
<p><b>Faible</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concombre, céleri, aubergines, champignons, olives, yaourt, fromages à pâte pressée cuite.</li> <li>• Pommes de terre, riz, pâtes, lait, viande, poisson, pommes, poires, prunes, pêches, abricots.</li> </ul>

Figure 25 : Teneur en folates de quelques aliments (108)

- ⇒ **Vitamine D** : exposition journalière de 10 à 15 min bras et jambes à partir du printemps. Consommer du poisson 2 fois par semaine dont au moins un poisson gras (saumon, sardine, maquereau, hareng...). Consommer des produits laitiers enrichis en vitamine D.
- ⇒ **Fer** : le fer ne se trouve pas que dans la viande mais également dans les légumes comme les lentilles, les pois chiches, les haricots blancs.  
Il est primordial d'informer les femmes sur les chélateurs de fer comme le calcium (lait, eaux fortement minéralisées), le thé, le son. Leur consommation est à éviter à proximité (2h) des repas ou d'un comprimé de fer car l'absorption du fer sera diminuée.  
La vitamine C, elle, améliore l'absorption du fer. Il peut être intéressant de terminer son repas par une orange par exemple.
- ⇒ **Iode** : utiliser du sel iodé pour cuisiner (tout en respectant les recommandations concernant le sel en général)  
Consommer des fruits de mer, cuits vous-même ainsi que des produits laitiers.
- ⇒ **Acides gras oméga 3** : privilégier les huiles de noix et de colza pour rétablir un meilleur équilibre oméga 3/oméga 6. De même, il vaut mieux favoriser les matières grasses végétales pauvres en acides gras saturés.
- ⇒ **Calcium** : consommer 3 produits laitiers par jour ou le cas échéant, une eau riche en calcium (> 150 mg/L)
- ⇒ Pour éviter les problèmes de constipation :
  - Privilégier les pâtes, riz, pain complets riches en fibres
  - Boire au moins 1,5 L d'eau par jour (éviter les boissons sucrées) sous forme de tisane, soupe.
  - Privilégier les eaux riches en magnésium (> 50 mg/L)
  - Marcher au moins 30 min par jour.

Le pharmacien pourra s'aider du tableau ci-dessous sur les repères de consommation pour les femmes enceintes, présent dans le PNNS.

REPÈRES DE CONSOMMATION POUR LES FEMMES ENCEINTES		
<b>Fruits et/ou légumes</b> 	Au moins 5 par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À chaque repas et en cas de fringale.</li> <li>• Crus, cuits, nature ou préparés.</li> <li>• Frais, surgelés ou en conserve.</li> </ul> <p><b>Pendant la grossesse, veiller à ce qu'ils soient bien lavés et à éliminer toute trace de terre.</b></p>
<b>Pain et autres aliments céréaliers, pommes de terre et légumes secs</b> 	À chaque repas et selon l'appétit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favoriser les aliments céréaliers complets ou le pain bis, y compris en cas de fringale.</li> <li>• Privilégier la variété des féculents : riz, pâtes, semoule, blé, maïs, pommes de terre, lentilles, haricots secs, pois chiches, etc.</li> </ul> <p><b>Pendant la grossesse et l'allaitement, limiter les aliments à base de soja : pas plus de un par jour.</b></p>
<b>Lait et produits laitiers</b> 	3 par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jouer sur la variété.</li> <li>• Privilégier les produits nature et les produits les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés : lait, yaourts, fromage blanc, etc.</li> </ul> <p><b>Pendant la grossesse, ne consommez que les fromages à pâte pressée cuite (type abondance, beaufort, comté, emmental, gruyère, parmesan), dont vous aurez enlevé la croûte, et les fromages fondus à tartiner.</b></p>
<b>Viandes Poissons et produits de la pêche (Œufs)</b> 	1 ou 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En quantité inférieure à celle de l'accompagnement constitué de légumes et de féculents.</li> <li>• Viande : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras (escalopes de veau, poulet, steak haché à 5 MG).</li> <li>• Poisson : 2 fois par semaine, frais, surgelé ou en conserve.</li> </ul> <p><b>Pendant la grossesse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poisson : 2 fois par semaine, dont au moins un poisson gras (saumon, maquereau, sardine...), en veillant à diversifier les espèces de poisson et les lieux d'approvisionnement (voir aussi page 14).</li> <li>• Consommer immédiatement les préparations maison à base d'œufs crus.</li> <li>• Supprimer certaines charcuteries dont les rillettes, les pâtés, le foie gras et les produits en gelée, les viandes crues, les viandes fumées ou marinées (sauf si elles sont bien cuites), les coquillages crus et les poissons crus ou fumés.</li> <li>• Veiller à bien cuire viandes et poissons.</li> </ul>
<b>Matières grasses ajoutées</b> 	Limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privilégier les matières grasses végétales (huiles d'olive, de colza, etc.) et favoriser leur variété.</li> <li>• Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...).</li> </ul> <p><b>Pendant la grossesse et l'allaitement, la consommation de margarine enrichie en phytostérols est déconseillée.</b></p>
<b>Produits sucrés</b> 	Limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limiter les boissons sucrées (sirops, sodas, boissons sucrées à base de fruits et nectars).</li> <li>• Limiter les aliments gras et sucrés (pâtisseries, viennoiseries, crèmes dessert, glaces, barres chocolatées, etc.).</li> </ul>
<b>Boissons</b> 	De l'eau à volonté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au cours et en dehors des repas, eau du robinet ou eau en bouteille.</li> <li>• Limiter les boissons sucrées (sirops, sodas, boissons sucrées à base de fruits et nectars).</li> <li>• Pas de boisson alcoolisée.</li> </ul>
<b>Sel</b> 	Limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser du sel iodé.</li> <li>• Réduire l'ajout de sel en cuisinant et dans les eaux de cuisson et ne pas saler avant de goûter.</li> <li>• Limiter la consommation de produits salés : produits apéritifs salés, chips...</li> </ul>
<b>Activité physique</b> 	L'équivalent d'au moins une demi-heure de marche chaque jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant la grossesse : maintenir les activités physiques habituelles, excepté celles présentant un risque de chutes et de chocs. Proscrire la compétition.</li> <li>• Pendant la grossesse et l'allaitement : ne pas commencer de sport.</li> </ul>

Figure 26 : Repères de consommation pour les femmes enceintes (108)

# Conclusion

L'organisme maternel subit de grands changements afin d'assurer le bon développement du fœtus ; ces changements permettent notamment une meilleure absorption et assimilation des nutriments dont les besoins sont augmentés (à savoir la vitamine B9, vitamine D, le fer, l'iode mais aussi le calcium).

Néanmoins, les études (INCA3 et ELFE) montrent une insuffisance d'apport de ces nutriments dans la population générale mais également chez la femme enceinte.

Selon l'alimentation, les habitudes de vie, le type de peau, les apports alimentaires et les adaptations physiologiques peuvent être insuffisants.

La première démarche à faire est de fournir aux femmes enceintes des conseils nutritionnels notamment des conseils alimentaires axés sur les aliments riches en vitamines et minéraux concernés. Lorsque l'alimentation n'est pas suffisante pour répondre aux besoins maternels et fœtaux, une supplémentation peut être proposée. Cette supplémentation peut être spécifique d'un nutriment (comme le Tardyferon® pour le fer par exemple) ou être multiple via les compléments alimentaires « grossesse ». Cette supplémentation doit faire l'objet d'un avis médical pour permettre d'adapter la supplémentation en fonction de la situation de la femme enceinte concernée.

Le pharmacien d'officine, de par sa proximité, est un acteur de prévention pour les femmes enceintes en quête de réponse. Il se doit de donner des conseils nutritionnels et alimentaires et pourra s'il le juge, en fonction de la situation de la femme enceinte, orienter vers une prise de complément alimentaire. Il faut toujours préciser à la patiente de prévenir les professionnels de santé de la prise d'un complément.

# Annexes

## **ANNEXE I : Vitamines et minéraux pouvant être utilisés pour la fabrication de compléments alimentaires**

*Extrait de DIRECTIVE 2002/46/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*

*(JO L 183 du 12.7.2002, p. 51)*

### **1. Vitamines**

- Vitamine A (µg ER)
- Vitamine D (µg)
- Vitamine E (mg α-ET)
- Vitamine K (µg)
- Vitamine B1 (mg)
- Vitamine B2 (mg)
- Niacine (mg NE)
- Acide pantothénique (mg)
- Vitamine B6 (mg)
- Acide folique (µg)
- Vitamine B12 (µg)
- Biotine (µg)
- Vitamine C (mg)

### **2. Minéraux**

- Calcium (mg)
- Magnésium (mg)
- Fer (mg)
- Cuivre (µg)
- Iode (µg)
- Zinc (mg)
- Manganèse (mg)
- Sodium (mg)
- Potassium (mg)
- Sélénium (µg)
- Chrome (µg)
- Molybdène (µg)
- Fluorure (mg)
- Chlorure (mg)
- Phosphore (mg)

# Annexe II : substances vitaminiques et minérales pouvant être utilisées pour la fabrication de compléments alimentaires

## A. - Substances vitaminiques

### 1. Vitamine A

- Rétinol.
- Acétate de rétinol.
- Palmitate de rétinol.
- Bêta-carotène.

### 2. Vitamine D

- Cholécalférol.
- Ergocalciférol.

### 3. Vitamine E

- D-alpha-tocophérol.
- DL-alpha-tocophérol.
- Acétate de D-alpha-tocophérol.
- Acétate de DL-alpha-tocophérol.
- Succinate acide de D-alpha-tocophérol

### 4. Vitamine K

- Phylloquinone (phytoménadione).

### 5. Vitamine B1

- Chlorhydrate de thiamine.
- Mononitrate de thiamine.

### 6. Vitamine B2

- Riboflavine.
- Riboflavine-5'-phosphate de sodium.

### 7. Niacine

- Acide nicotinique.
- Nicotinamide.

### 8. Acide pantothénique

- D-pantothénate de calcium.
- D-pantothénate de sodium
- Dexpantothénol.

### 9. Vitamine B6

- Chlorhydrate de pyridoxine.
- Pyridoxine-5'-phosphate.

### 10. Folates

- Acide ptéroylmonoglutamique.
- L-méthylfolate de calcium.

### 11. Vitamine B12

- Cyanocobalamine.
- Hydroxocobalamine.

### 12. Biotine

- D-biotine.

### 13. Vitamine C

- Acide L-ascorbique.
- L-ascorbate de sodium.

- L-ascorbate de calcium.
- L-ascorbate de potassium.
- L-ascorbyl 6-palmitate.

## **B. - Substances minérales**

### **1. Calcium**

- Carbonate de calcium.
- Chlorure de calcium.
- Sels de calcium de l'acide citrique.
- Gluconate de calcium.
- Glycérophosphate de calcium.
- Lactate de calcium.
- Sels de calcium de l'acide orthophosphorique
- Hydroxyde de calcium
- Oxyde de calcium.

### **2. Magnésium**

- Acétate de magnésium.
- Carbonate de magnésium.
- Chlorure de magnésium.
- Sels de magnésium de l'acide citrique.
- Gluconate de magnésium.
- Glycérophosphate de magnésium.
- Sels de magnésium de l'acide orthophosphorique.
- Lactate de magnésium.
- Hydroxyde de magnésium.
- Oxyde de magnésium.
- Sulfate de magnésium.

### **3. Fer**

- Carbonate ferreux.
- Citrate ferreux.
- Citrate ferrique d'ammonium.
- Gluconate ferreux.
- Fumarate ferreux.
- Diphosphate ferrique de sodium.
- Lactate ferreux.
- Sulfate ferreux.
- Diphosphate ferrique
- Saccharate ferrique.
- Fer élémentaire (issu de la réduction du carbonyle, de la réduction électrolytique et de la réduction de l'hydrogène).
- Bisglycinate ferreux.

### **4. Cuivre**

- Carbonate de cuivre.
- Citrate de cuivre.
- Gluconate de cuivre.
- Sulfate de cuivre.
- Complexe cuivre-lysine.

### **5. Iode**

- Iodure de sodium.
- Iodure de potassium
- Iodate de sodium
- Iodate de potassium

### **6. Zinc**

- Acétate de zinc.
- Chlorure de zinc.
- Citrate de zinc.
- Gluconate de zinc.
- Lactate de zinc.
- Oxyde de zinc.
- Carbonate de zinc.
- Sulfate de zinc.

### **7. Manganèse**

- Carbonate de manganèse.
- Chlorure de manganèse.
- Citrate de manganèse.
- Gluconate de manganèse.
- Glycérophosphate de manganèse.
- Sulfate de manganèse.

## 8. Sodium

- Bicarbonate de sodium.
- Carbonate de sodium.
- Chlorure de sodium.
- Citrate de sodium.
- Gluconate de sodium.

## 9. Potassium

- Bicarbonate de potassium.
- Carbonate de potassium.
- Chlorure de potassium.
- Citrate de potassium.
- Gluconate de potassium.
- Glycérophosphate de

## 10. Sélénium

- Sélénate de sodium.
- Hydrogénosélénite de sodium.

## 11. Chrome

- Chlorure de chrome (III).

## 12. Molybdène

- Molybdate d'ammoniaque [molybdène (VI)].

## 13. Fluorures

- Fluorure de potassium.

- Lactate de sodium.
- Hydroxyde de sodium.
- Sels de sodium de l'acide orthophosphorique.

potassium.

- Lactate de potassium.
- Hydroxyde de potassium.
- Sels de potassium de l'acide orthophosphorique.

- Sélénite de sodium.

- Sulfate de chrome (III).

- Molybdate de sodium [molybdène (VI)].

- Fluorure de sodium.



## Annexe III : Doses journalières maximales des vitamines et minéraux pouvant entrer dans la composition des CA (109)

Nom de la vitamine	Teneur maximale recommandée
Vitamine A (rétinol)	1000 µg RE (1 µg = 3,33 UI)
Vitamine D	50 µg (1 µg = 40 UI)
Vitamine E	150 mg (1 mg = 1,5 UI)
Vitamine C	1000 mg
Vitamine B3	450 mg 8 mg
Vitamine B6	12,5 µg
Vitamine B9	500 µg

Nom du minéral	Teneur maximale recommandée
Calcium	800 mg
Magnésium	360 mg
Fer	14 mg
Cuivre	2000 µg
Iode	150 µg*
Zinc	15 mg
Manganèse	3,5 mg
Potassium	3000 mg
Sélénium	150 µg
Chrome	250 µg
Molybdène	300 µg
Fluor	3,5 mg
Phosphore	750 mg
Bore	5 mg
Silicium	700 mg

*\*La teneur maximale recommandée en iode est portée à 200 µg lorsque le complément alimentaire est destiné spécifiquement aux femmes enceintes ou allaitantes*

Le conseil d'Etat a annulé les doses journalières maximales pour les vitamines B1, B2, B5, B8 et B12 au motif qu'aucun risque associé à une consommation excessive de ces nutriments n'a été démontré ; La teneur maximale en vitamine K a également été annulée car elle visait à protéger les personnes sous traitement anti-coagulant. Un étiquetage informant spécifiquement ces consommateurs sur la présence de vitamine K constituerait une mesure suffisante pour garantir la protection de la santé des consommateurs.

# Bibliographie

1. Fournié A, Laffitte A, Parant O, Ko-Kivok-Yun P. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. *Encycl Méd Chir Elsevier Paris*. 1999;8.
2. Université Virtuelle de Maieutique Francophone. Modifications physiologiques de la grossesse [Internet]. 2011 [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/1.html>
3. Université Virtuelle de Maieutique Francophone. Le placenta: anatomie et physiologie [Internet]. 2010 [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/2\\_4.html](http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/2_4.html)
4. Physiologie placentaire [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/physio07.html>
5. Endocrinologie – Chapitre 10 : de la Nidation à la Parturition [Internet]. Biodeug. 2012 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.biodeug.com/licence-3-endocrinologie-chapitre-10-de-la-nidation-a-la-parturition/>
6. Zerouali A, Zaraa I, Trojjet S, Euch DE, Azeiez MI, Mokni M, et al. Modifications physiologiques de la peau au cours de la grossesse. *Presse Médicale*. janv 2011;40(1):e17-21.
7. Jacovetti C, Regazzi R. Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2012;6(4):279-87.
8. Ayoubi J.-M., Hirt R., Badiou W., Hininger-Favier I., Favier M., Zraik-Ayoubi F. ; Berrebi A., Pons J.-C., *Nutrition et femme enceinte – EMC (Elsevier Massons SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, S-042-A-10, 2012.*
9. BERTHELEMY S. Apports nutritionnels nécessaires chez la femme enceinte. *Actualités Pharmaceutiques*. Décembre 2011, vol. 50, n° 511, p.12-18.
10. Université Virtuelle de Maieutique Francophone. Nutrition de la femme enceinte [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/maieutique/UE-nutrition/nutrition\\_enceinte/site/html/1.html#1](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/maieutique/UE-nutrition/nutrition_enceinte/site/html/1.html#1)
11. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy. *EFSA J*. 2013;11(1):3005.
12. Avis de l'ANSES relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>
13. Guide nutrition pendant et après la grossesse - Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/Livret\\_accompagnement\\_grossesse.pdf](https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/Livret_accompagnement_grossesse.pdf)
14. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA J*. 1 févr 2012;10(2):2557.

15. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA J. 2015;13(10):4254.
16. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA J. 2014;12(5):3660.
17. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. EFSA J. 2015;13(5):4101.
18. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. J Clin Endocrinol Metab. févr 2009;94(2):570-4.
19. AVIS et RAPPORTS de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapports-de-lanses-relatifs-%C3%A0-lactualisation-des-rep%C3%A8res-du-pnns-%C3%A9laboration-des>
20. Durand P, Prost M, Blache D. Déficience en folates et pathologie cardiovasculaire. Rev Fr Lab. nov 1998;307:45-54.
21. Société française de pédiatrie (Comité de nutrition). Acide folique et grossesse. Arch Pédiatrie. févr 1995;vol 2(n°2):173-81.
22. OMS | Directives sur l'enrichissement des aliments en micronutriments [Internet]. WHO. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/fr/>
23. Vidailhet M, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, Dupont C, et al. Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural: la question n'est toujours pas réglée. Arch Pédiatrie. juill 2008;15(7):1223-31.
24. PEYRIN-BIROULET L, BARRAUD H, ANCEL D, PETIT-LAURENT F. Métabolisme des folates et cancérogenèse. 2004.
25. Zittoun J. Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. :7.
26. Forges T, Pellanda H, Diligent C, Monnier P, Guéant J-L. Les folates : quel impact sur la fertilité ? Gynécologie Obstétrique Fertil. sept 2008;36(9):930-9.
27. POIRIER Y. Acide folique et grossesse : des recommandations appliquées, des malformations évitées [Thèse d'exercice]. Université d'Angers;
28. Acide folique – Effets [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/acide-folique-effets/>
29. Argyridis S. Folic acid in pregnancy. Obstet Gynaecol Reprod Med. avr 2019;29(4):118-20.
30. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, et al. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2014;43(10):812-41.

31. [Recommandations\\_pour\\_la\\_prevention\\_des\\_anomalies\\_de\\_la\\_fermeture\\_du\\_tube\\_neural](#). :2.
32. Poloce F, Boisson-Gaudin C. Marqueurs sériques maternels d'anomalies fœtales (trisomie 21, anomalies chromosomiques, spina bifida,...). *Rev Francoph Lab*. avr 2010;2010(421):59-68.
33. Guyader ML, Garçon L. Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Rev Francoph Lab*. juill 2019;2019(514):55-64.
34. Khoshnood B, Blondel B. Prévention des anomalies de fermeture du tube neural. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2005;34(8):735-7.
35. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diététique*. déc 2014;49(6):245-51.
36. Guillard J-C. *La vitamine D*. Lavoisier. 2015. (Pro Santé).
37. [Vitamine D\\_Note de cadrage HAS](#). 2013;42.
38. Arrêté du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante.
39. Arrêté du 8 octobre 2004 relatif à l'emploi de vitamine D 3 dans les huiles végétales.
40. Avis de l'ANSES - Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivigilance [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2013SA0240Ra.pdf>
41. Netgen. Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-361/Vitamine-D-et-insuffisance-renale-chronique-regain-d-interet-pour-une-vitamine-oubliee>
42. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*. déc 2006;22(12):1095-100.
43. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Médicale*. janv 2009;38(1):43-54.
44. de Vernejoul M-C. Métabolisme phosphocalcique lors de la grossesse et de la lactation. *Rev Rhum*. sept 2005;72(8):695-7.
45. Bui T, Christin-Maitre S. Vitamine D et grossesse. *Ann Endocrinol*. oct 2011;72:S23-8.
46. Mallet E. Vitamine D. *J Pédiatrie Puériculture*. févr 2014;27(1):29-38.
47. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;16.
48. Courbebaisse M, Cormier C. Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cah Nutr Diététique*. déc 2014;49(6):267-72.

49. Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *Presse Médicale*. oct 2013;42(10):1343-50.
50. Pré-éclampsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/index.php/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
51. OMS | Supplémentation en calcium pendant la grossesse pour la prévention et le traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie [Internet]. WHO. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/calcium\\_pregnancy/fr/](http://www.who.int/elena/titles/calcium_pregnancy/fr/)
52. Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. juill 2012;23(5):465-9.
53. Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine*. avr 2019;S1297319X19300673.
54. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier É. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *Rev Médecine Interne*. oct 2008;29(10):815-20.
55. Caron Ph, Glinoeur D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau J-L. Apport iodé en France: prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Ann Endocrinol*. 1 sept 2006;67(4):281-6.
56. NUT-RA-impactiode.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-RA-impactiode.pdf>
57. Iode | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/iode>
58. Patey-Pirra S, Keriél-Gascou M, Borson-Chazot F. Bénéfices et risques d'une supplémentation en iode des femmes enceintes: une revue des études observationnelles et expérimentales en régions de carence iodée légère à modérée. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. févr 2014;62(1):65-74.
59. Schlienger JL, Goichot B, Grunenberger F. Iode et fonction thyroïdienne. *Rev Médecine Interne*. sept 1997;18(9):709-16.
60. Wemeau J-L. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson. 2010. 9-10 p.
61. Vlaeminck-Guillem V. Structure et physiologie thyroïdiennes. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2011;8(3):1-16.
62. Wémeau J-L, d'Herbomez M, Perimenis P, Vélayoudom F-L. Thyroïde et grossesse. *EMC - Endocrinol*. juin 2005;2(2):105-20.
63. Luton D, Châtel P, Ceccaldi PF, Davtian C, Poujade O, Amate P. Thyroïde et grossesse. *EMC Endocrinologie-Nutrition*. 2014;11(2):1-8 [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: [https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/875128/10-64255\\_plus.pdf](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/875128/10-64255_plus.pdf)
64. Caron P. Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2009;38(7):574-9.

65. Genot A. Thyroïde et grossesse. avr 2010;Revue francophone des laboratoires(Biologie et grossesse).
66. Caron P. Carence iodée: épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement. J Pédiatrie Puériculture. févr 2007;20(1):9-13.
67. Bricaire L, Groussin L. Pathologies thyroïdiennes et grossesse. Rev Médecine Interne. mars 2015;36(3):203-10.
68. Caron P. Dysthyroïdies et grossesse. Presse Médicale. 1 déc 2011;40(12, Part 1):1174-81.
69. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr [Internet]. déc 2007 [cité 2 avr 2019];10(12A). Disponible sur: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S1368980007361004](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980007361004)
70. CNGOF. Supplémentation au cours de la grossesse - Recommandations pour la pratique clinique. déc 1997;
71. Baudin B. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. Rev Francoph Lab. mai 2012;2012(442):55-9.
72. Tounian P, Chouraqui J-P. Fer et nutrition. Arch Pédiatrie. mai 2017;24(5):5S23-31.
73. Loréal O, Bardou-Jacquet É, Island M-L, Fatih N, Doyard M, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer. Cah Nutr Diététique. juin 2012;47(3):117-24.
74. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. Rev Médecine Interne. janv 2013;34(1):17-25.
75. Dadoun S. Carence en fer. Prat En Anesth Réanimation. avr 2012;16(2):94-101.
76. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mai 2011;40(3):185-200.
77. Société française de pédiatrie (Comité de nutrition). Fer et grossesse. Aout 1995;p 1209-1217.
78. Lapillonne A. Acides gras oméga-3 et oméga-6 au cours de la grossesse et de la petite enfance. Cah Nutr Diététique. févr 2007;42:38-42.
79. Guesnet P. Nutrition lipidique maternelle et ses effets sur la santé de l'homme. :8.
80. Schlienger J-L. État des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte. Médecine Mal Métaboliques. oct 2011;5(5):521-32.
81. Berger MM, Roussel A-M. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? Wwwem-Premiumcomdatarevues09850562v31i2S0985056217300328 [Internet]. 29 avr 2017 [cité 18 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1120729/resultatrecherche/10>

82. Favier M, Ayoubi J-M, Hininger I. Nutrition et grossesse. Wwwem-Premiumcomdatatraitessob05-11047 [Internet]. [cité 16 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/7895/resultatrecherche/4>
83. Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et grossesse. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2005;33(4):253-8.
84. Zix-Kieffer I. Vitamine K orale chez les bébés allaités exclusivement : quelle dose, combien de temps ? Arch Pédiatrie. sept 2008;15(9):1503-6.
85. Guillaud J-C. Vitamines liposolubles (A, D, E et K). [Internet]. 1 sept 2009 [cité 18 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/224736/resultatrecherche/3>
86. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
87. Savoir lire les étiquettes des compléments alimentaires - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-complements-alimentaires/lire-etiquettes-complements-alimentaires.html>
88. Régime+juridique.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/155390/765191/version/2/file/R%25C3%25A9gime%2Bjuridique.pdf>
89. Les allégations | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>
90. Règlement (CE) n ° 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. LEGICOM. 2007;38(2):93.
91. Mascret C. La réglementation des allégations santé sur les compléments alimentaires. 6 nov 2014 [cité 7 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/936075>
92. Dioxyde de titane | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane>
93. Avis de l'ANSES relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2017SA0020.pdf>
94. AVIS de l'ANSES relatif aux risques liés à l'ingestion de l'additif alimentaire E171 [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2019SA0036.pdf>
95. Gestarelle G : Complément alimentaire grossesse pour le développement du bébé | IPRAD [Internet]. Laboratoires IPRAD. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.laboratoiresiprad.com/produits/gestarelle-grossesse/>
96. GYNEFAM® PLUS / GYNEFAM® PLUS XL [Internet]. EFFIK. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://effik.fr/produits/gynefam-plus/>

97. GYNEFAM® SUPRA / GYNEFAM® SUPRA XL [Internet]. EFFIK. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://effik.fr/produits/gynefam-supra-gynefam-supra-xl/>
98. Oligobs® Grossesse [Internet]. Laboratoire CCD. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.laboratoire-ccd.fr/product/og/>
99. Conceptio Grossesse : dès le 4ème mois de grossesse [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.granions.fr/conceptio-grossesse-3092.html>
100. Feminabiane Conception - Complément nutritionnel | PiLeJe [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.commander-pileje.fr/feminabiane-conception-30-comprimes-30-capsules.html/>
101. Prenatal Nutrients - Solgar France [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.solgar.fr/produits/prenatal-nutrients/>
102. Femibion® Grossesse Metafolin®+DHA [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://mt-mw-gammefemibion-fr-ssr-prod.azurewebsites.net/fr-fr/les-solutions/femibion-grossesse-metafolin-dha>
103. Ergynatal - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergynatal\\_BQ.php](https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergynatal_BQ.php)
104. Densmore Laboratoire Pharmaceutique [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.densmore.mc/p/suveal-grossesse-fer>
105. Sérénité Grossesse - Vous accompagne tout au long de la grossesse. [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.synergiashop.com/fr/serenite-grossesse-88.html>
106. MATERNOV SUPPLÉMENTATION DE GROSSESSE [Internet]. MATERNOV. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.maternov.com/produits/maternov-supplementation-de-grossesse/>
107. NATALIENCE - GROSSESSE & ALLAITEMENT | Laboratoire Léro [Internet]. Léro. 2018 [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.lero.fr/feminite/natalience/>
108. Dumas C, Bresson J-L, Derouin F, Mouillé B. Le guide nutrition de la grossesse. Manger Bouger; 2007.
109. Recommandations relatives aux doses journalières maximales autorisées des nutriments entrant dans la composition des compléments alimentaires (DGCCRF) [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-nutriments-autorises>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ...VIAENE Adèle.....INE : ...0906025900L.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le |1|8| |0|9| |2|0|2|0| à ...18.h.30. Amphithéâtre ou salle : ...PAULING.....  
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : .HENNEBELLE.....

Prénom : .Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 28/07/2020

Signature:



Avis du président du jury

Nom : .Rivière.....

Prénom : .Céline.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 30/07/2020

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

7/9/2020  
Le Doyen

B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom : VIAENE**  
**Prénom : Adèle**

**Titre de la thèse : Les compléments alimentaires pendant la grossesse : intérêts, risques et rôle du pharmacien d'officine**

**Mots-clés :** Grossesse, femme enceinte, complément alimentaire, vitamines, minéraux, vitamine B9, vitamine D, iode, fer, oméga 3, conseils à l'officine

---

**Résumé :**

La grossesse est une période de nombreux changements physiques, le corps s'adapte pour permettre le bon développement du fœtus. Mais aussi psychologiques, de par les nombreuses questions que les futures mères se posent pour permettre le bon déroulement de leur grossesse. Les besoins nutritionnels évoluent, si ceux-ci peuvent être couverts par une alimentation variée et équilibrée, les déficits nutritionnels sont fréquents durant la grossesse. Ceci pose la question de l'intérêt d'une supplémentation durant la grossesse voire dès la période pré-conceptionnelle. Cette thèse a pour but d'exposer les changements physiologiques liés à la grossesse dans une première partie. Puis, les besoins nutritionnels chez la femme enceinte, notamment pour les nutriments « pivots » de la grossesse : la vitamine B9, la vitamine D, l'iode, le fer et les acides gras ainsi que les recommandations données par les autorités de santé. Enfin, nous terminerons par les compléments alimentaires « grossesse » existant sur le marché, leurs intérêts, leurs risques et le rôle de conseil du pharmacien d'officine.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme RIVIERE Céline, Maître de conférences en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur de thèse :** M. HENNEBELLE Thierry, Professeur en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** M. ULRICH Bernard, Docteur en Pharmacie, La Madeleine